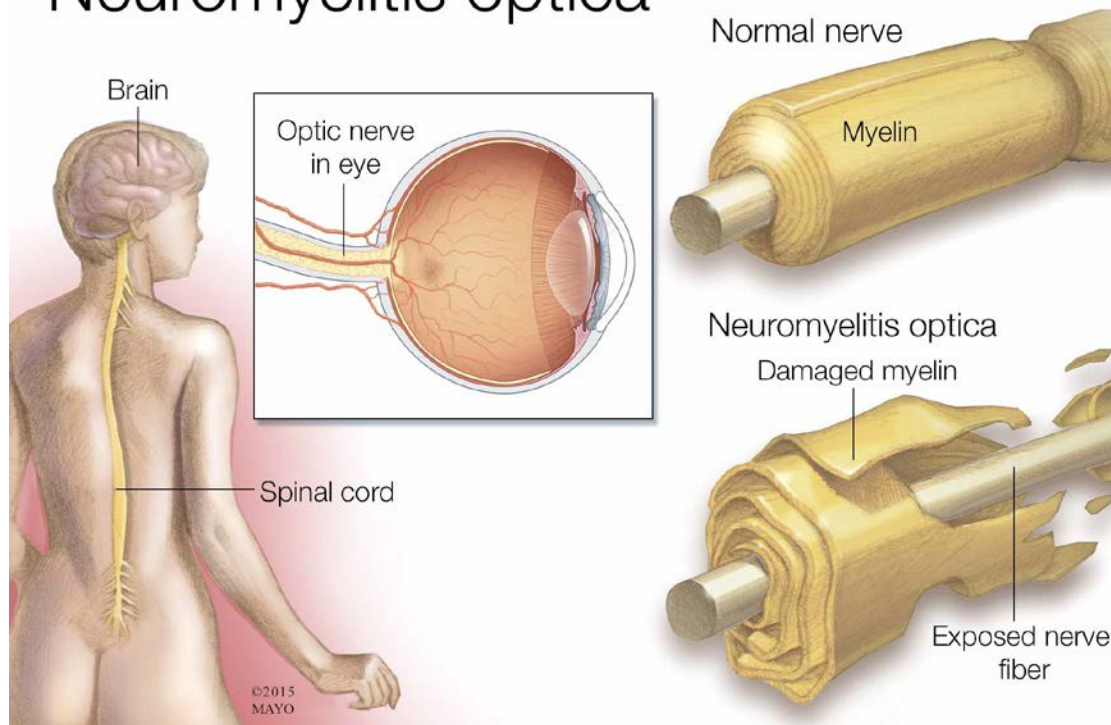


ОПТИКОНЕВРОМИЕЛИТ (НМО)

Клиника и диагностика оптиконевромиелита

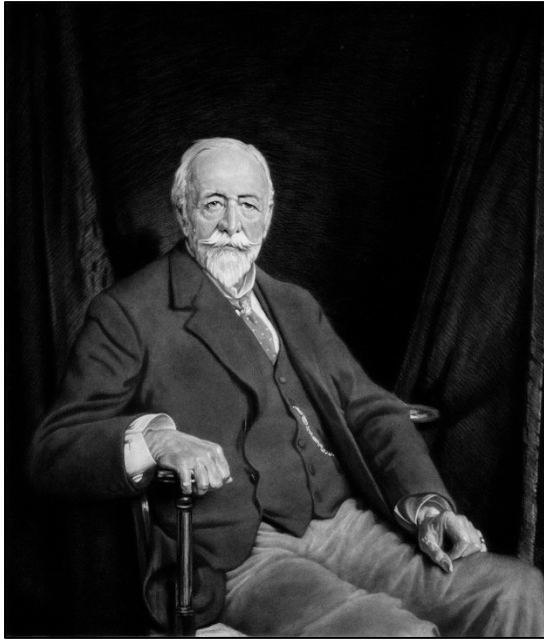
Neuromyelitis optica



проф. Рахимбаева Г.С.

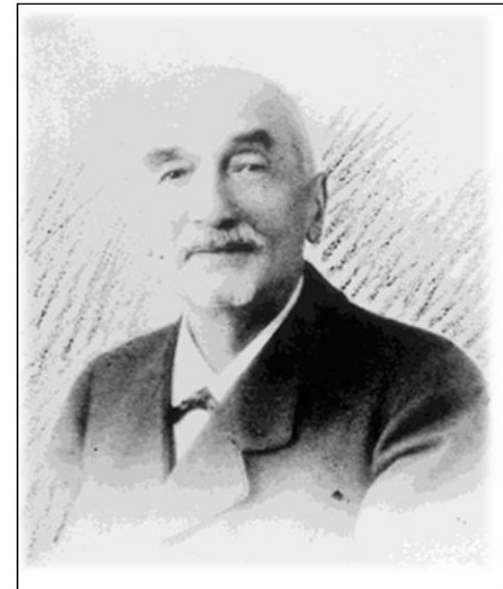
Оптиконевромиелит (ОНМ, МКБ-10, G36.0) — оптикомиелит Девика, синдром или болезнь Девика — идиопатическое тяжелое воспалительное демиелинизирующее заболевание, характеризующееся избирательным вовлечением в патологический процесс зрительных нервов и спинного мозга при относительной интактности структур головного мозга.

Opticoneuromyelitis (NMO, ICD-10, G36.0) - Devic's opticomyelitis, Devic's syndrome or disease is an idiopathic severe inflammatory demyelinating disease characterized by selective involvement in the pathological process of the optic nerves and spinal cord with relative intactness of brain structures.



Thomas Clifford Allbutt (1836 –1925)

Sir Thomas Clifford Allbutt 1870г.:
описание случая сочетания оптического
неврита и острого миелита



Eugene Devic (1858 –1930)

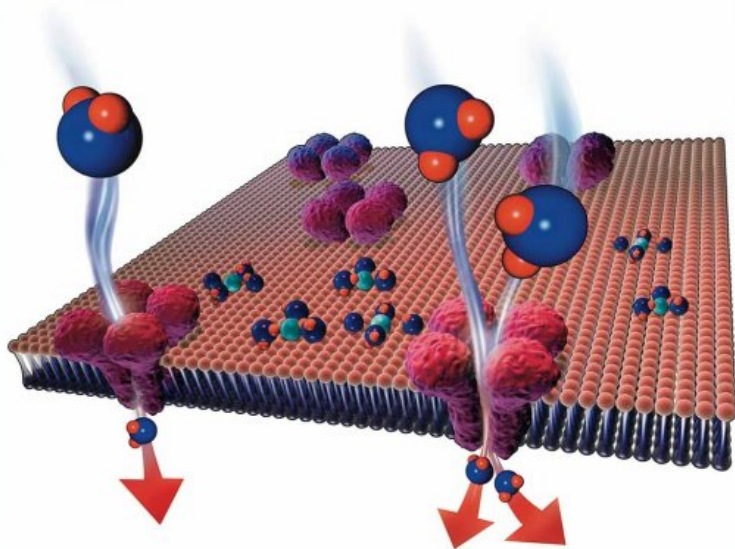
E. Devic, F. Gault 1894г.: анализ 16
подобных случаев, введение термина
«оптикомиелит», выделение в
отдельную нозологическую форму

Эпидемиология-Epidemiology

- Преобладает среди представителей не европеоидной расы
- Европа: 1-5 % от всех демиелинизирующих заболеваний 0,3-4,4 на 100 000 населения
- США: белое население: 1-2 % от всех демиелинизирующих заболеваний, афроамериканцы: 15%
- Страны Азии (Индия, Китай, Сингапур): 10-36%; Япония: 20-30%
- Соотношение женщин и мужчин 8:1 при ремиттирующей форме, 1:1 – при монофазной форме.
- Возраст дебюта 1-77 лет, наиболее часто 35-47 лет
- Характерно сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями
- В 30-50% случаев предшествует вирусная инфекция

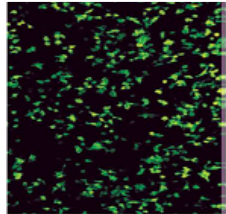
Особенности патогенеза

- В 2004 г. впервые выявлены специфические для ОНМ антитела NMO-IgG, что подтвердило аутоиммунные механизмы патогенеза оптиконевромиелита.
- Мишенью антител является выделенный в 2005 г. аквапорин-4 — белковый канал, регулирующий водный баланс нервной клетки. Он тесно связан с гематоэнцефалическим барьером, с элементами декстрогликанового комплекса в области примыкания астроцитов к сосудистой стенке.



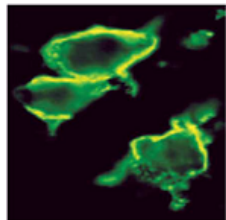
Lennon V., Wingerchuk D., Kryzer T. et al.
(2004)

«A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis»



Lennon V.A., Kryzer T.J., Pittock S.J. et al.
(2005)

«IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel»



Антитела к аквапорину- 4

Особенности патогенеза

- Заболевание поражает, как правило, зрительный нерв, хиазму, спинной мозг, гипоталамус, мозговой ствол.
- Патофизиологически при ОНМ имеют место демиелинизация, некроз белого и серого вещества. Присутствует гиалиноз артерий спинного мозга среднего калибра, что обычно сопровождается некрозом спинного мозга.
- В отличие от типичного РС в патогенезе ОНМ предполагается ведущая роль В-клеточно-индуцированных реакций.

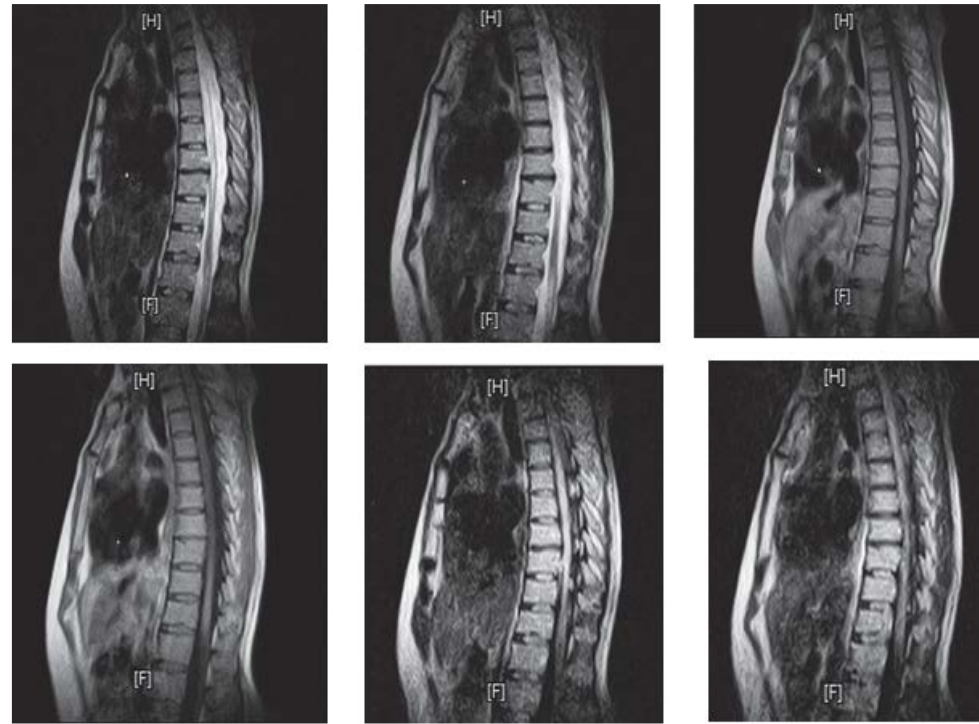
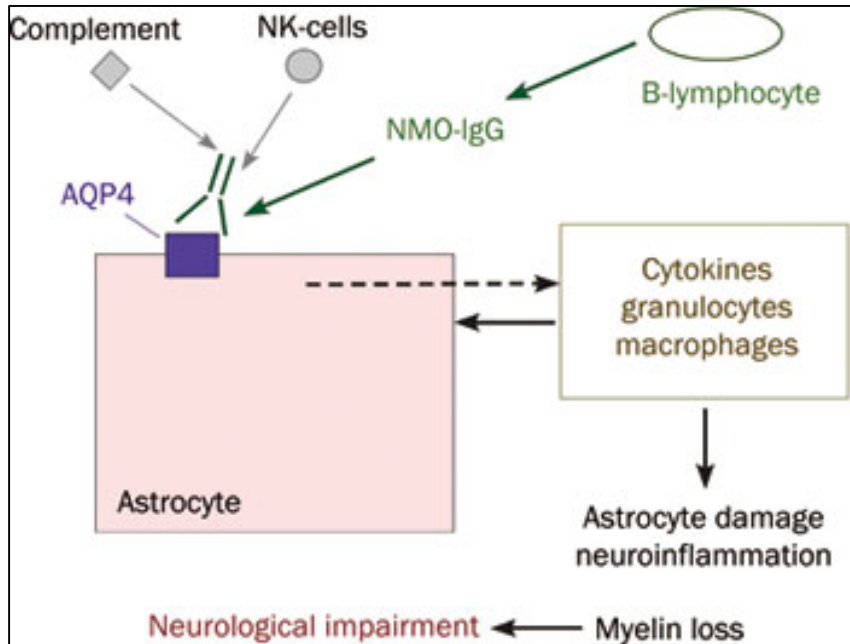


Рисунок 1. Типичные изменения в спинном мозге при ОНМ

Течение и прогноз ОМ

Course and prognosis of NMO

Течение ОМ:

- Монофазное(10-20% случаев)
- Ремиттирующее(80-90%).

Предикторы неблагоприятного прогноза:

- ремиттирующее течение ОМ
- высокая частота обострений в первые два года после первого проявления болезни,
- тяжесть первой атаки
- сопутствующие аутоиммунные заболевания



NMO: Monophasic (10-20% of cases) Remittance (80-90%).
Predictors of poor prognosis:
OM recurrent
high frequency of exacerbations in the first two years after the first manifestation of the disease,
the severity of the first attack
concomitant autoimmune diseases

Клиника (NMO clinical signs)

□ Оптический неврит

- Потеря зрения: полная или частичная; односторонняя или двусторонняя.
- Болевой синдром в области орбит.
- Позитивные зрительные феномены (мерцающие огни, пятна или линии).
- Офтальмологическое обследование : нормальная картина глазного дна либо небольшая ступенчатость дисков зрительных нервов и отек, в хронических случаях – атрофия и бледность дисков;
- Исследование полей зрения: квадрантная, триквадрантная или битемпоральная гемианопсия, периферические скотомы, утрата цветочувствительности.
- Оптическая когерентная томография: истончение ретинальных волокон
- Морфологическое исследование: демиелинизация и некроз, в основном в центральной части нерва; иногда – образование кист.

Клиника (NMO clinical signs)

□ Миелит

- Пара- и тетрапарезы, потеря чувствительности, практически симметрично с двух сторон и нарушение тазовых функций, такие как дисфункция сфинктеров
- В 1/3 случаев ремиттирующего ОМ: радикулярные боли, пароксизмальные тонические спазмы и симптом Лермитта.

□ Поражение ствола ГМ (17%):

- Непрекращающаяся икота, тошнота и неукротимая рвота
- Головокружение, потеря слуха, слабость лицевой мускулатуры, тригеминальные боли, диплопия, птоз и нистагм

□ Другие проявления (15%)

- Задняя возвратная энцефалопатия, эндокринопатии (аменорея, галакторея, гиперпролактинемия)

**Клинические
СИМПТОМЫ**
(NMO clinical signs)

```
graph TD; A["Клинические СИМПТОМЫ (NMO clinical signs)"] --> B["Типичные (Typical)"]; A --> C["Атипичные (Atypical)"]
```

Типичные
(Typical)

Атипичные
(Atypical)

Ранние и типичные признаки оптикомиелита

Early and typical signs of opticomyelitis

- **Двигательные расстройства**
 - **Неврит зрительных нервов**
 - **Нарушения функции тазовых органов**
 - **Мозжечковые расстройства**
-
- **Movement Disorders**
 - **Optic neuritis**
 - **Dysfunction of the pelvic organs**
 - **Cerebella disorders**

NMO vs. MS

Differentiating between Devic's disease and multiple sclerosis		
	Devic's disease	Multiple sclerosis
Distribution of symptoms and signs	Restricted to the optic nerves and spinal cord	Any white-matter track
Attack severity	Usually severe	Usually mild
Head MRI	Usually normal/non-specific changes	Multiple periventricular white-matter lesions
Cord MRI	Longitudinally extensive central necrotic lesions	Multiple small peripheral lesions
CSF cells	Pleocytosis during attacks	Rarely > 25 white cells
Oligoclonal bands	Usually absent	Usually present
Permanent disability	Usually attack-related	Usually in late progressive phase
Female patients	80 – 90%	60-70%
Coexisting autoimmunity	Frequent (30-40%)	Less common
Serum neuromyelitis optica antibody	Present	Absent
Modified from Weinshenket et al		

- Диагностика проводится в соответствии с международными критериями (Miller D. Н. и соавт, 2008).
- «Абсолютные» критерии
- 1) неврит зрительного нерва с поражением одного или обоих глаз;
- 2) острый поперечный миелит, ассоциированный с наличием подтвержденного по данным МРТ очага поражения спинного мозга, который распространяется по длиннику более чем на 3 позвоночных сегмента;



Необъяснимая тошнота и рвота, неподдающаяся лечению могут быть одним из первых патогномических симптомов оптикомиелита Девика. Например, Ariwattanakul и др. сообщили о 12 пациентах с трудноизлечимой рвотой. Первоначальная оценка в 75% была гастроэнтерологической. Рвота продолжалась в среднем 4 недели (от 2 дней до 80 недель). Неврит зрительного нерва или поперечный миелит развился после появления рвоты у 11 пациентов. Из их исследования они предположили, что наибольшая концентрация аквапорина - 4 является область **Area postrema (продолговатый мозг)**, которая может быть первой точкой атаки при болезни Девика.

Критерии диагностики (Diagnostic Criteria)

- **Начало болезни в молодом возрасте**
- **Полиморфизм клинических проявлений**
- **Наличие клинических диссоциаций**
- **Onset of the disease at a young age**
- **Clinical polymorphism**
- **The presence of clinical dissociation**

Диагностический алгоритм

Diagnostic algorithm

- 1. Клиническая картина**
- 2. Офтальмологическое обследование**
- 3. МРТ головного и спинного мозга**
- 4. Исследование вызванных потенциалов
головного мозга**
- 5. Наличие олигоклональных IgG-связей в
ликворе**

Спинальная жидкость

Cerebrospinal fluid

- изменения выявляют почти у 90% больных.
- в 50% обнаруживается плеоцитоз
- почти у 75% больных повышен уровень гамма - глобулинов
- содержание общего белка часто увеличено, но не превышает 100 мг% (при этом более 12% от общего белка приходится на долю IgG)

Дифференциальная диагностика

Differential diagnostics

- Рассеянный склероз
- Опухоли спинного мозга
- Инфаркт мозга
- Рассеянный энцефаломиелит
- Multiple sclerosis
- Spinal tumors
- Brain infarction
- Disseminated encephalomyelitis

Диагностические критерии оптического невромиеелита (по: D. H. Miller и соавт, 2008)

□ Большие критерии :

- оптический неврит с поражением одного или обоих глаз;
- поперечный миелит с клинической картиной полного или частичного поражения поперечника спинного мозга и гиперинтенсивным очагом в T2-режиме МРТ, распространенным на три и более сегмента спинного мозга;
- отсутствие данных за саркоидоз, васкулиты, системную красную волчанку, синдром Шегрена или другое объяснение имеющимся проявлениям.

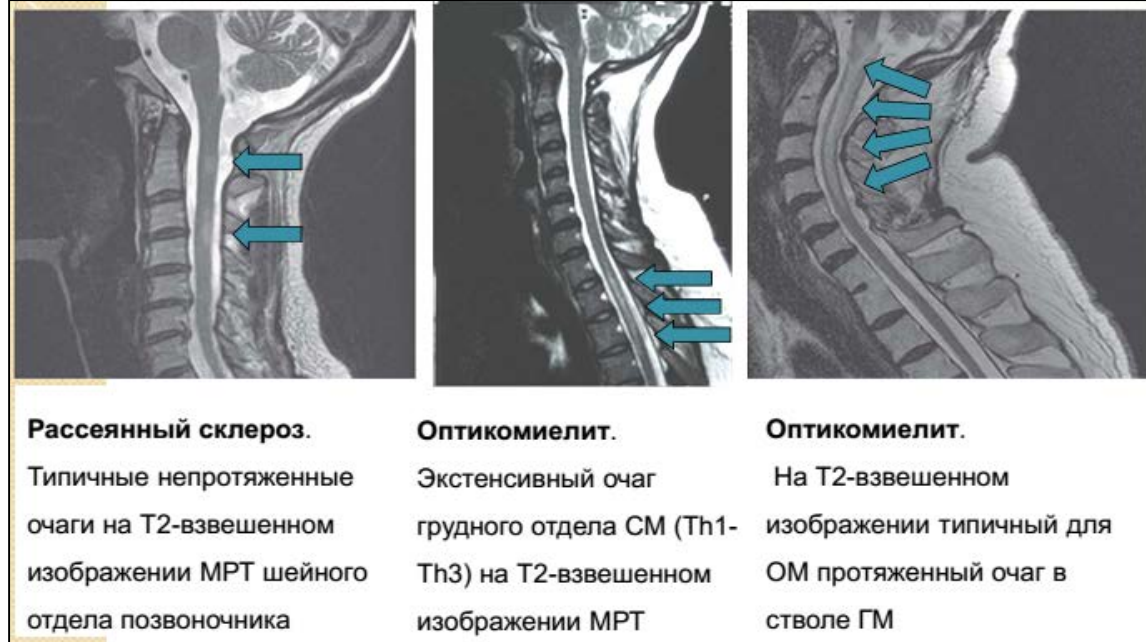
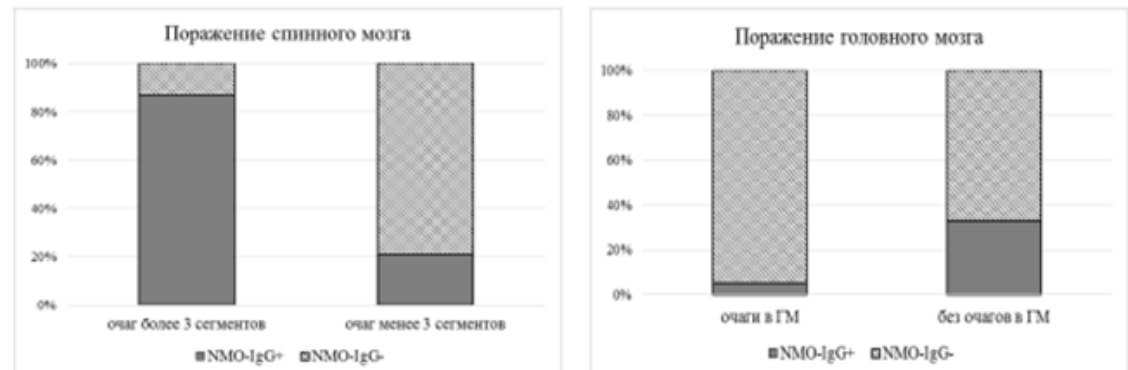
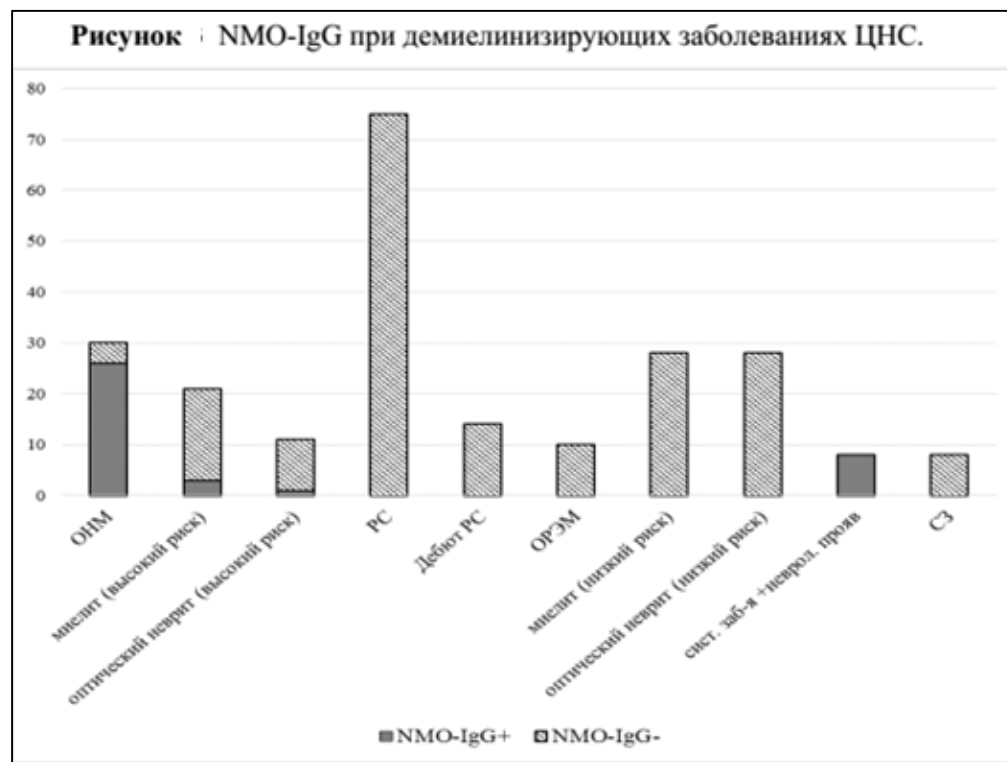


Рисунок Поражение спинного и головного мозга (данные МРТ) и наличие антител к аквапорину-4.



Диагностические критерии оптического невромиеелита(по: D. H. Miller и соавт, 2008)

- ❑ **Малые критерии**(по крайней мере один должен иметь соответствие):
 - МРТ головного мозга в норме или с изменениями, не удовлетворяющие полностью критериям Barkhof и McDonald: отсутствие изменений при МРТ головного мозга при дебюте заболевания (на МРТ при ОМ могут выявляться: неспецифические изменения в T2-режиме, не соответствующие критериям, очаги в дорзальных отделах продолговатого мозга, или смежные, или не смежные с очагами в спинном мозге; очаги в гипоталамусе и/или стволе мозга, «линейные» перивентрикулярные очаги или очаги в бледном шаре, не круглой формы и не распространяющиеся в паренхиму гемисфер в форме пальцев Доусона.)
 - позитивный тест сыворотки крови или цереброспинальной жидкости на NMO-IgG/антитела к аквапорину- 4;





Neurology[®]

THE MOST WIDELY READ AND HIGHLY
CITED PEER-REVIEWED NEUROLOGY JOURNAL

The Official Journal of the American Academy of Neurology

Neurology. 2015 Jul 14; 85(2): 177–189.

PMCID: PMC4515040

doi: [10.1212/WNL.0000000000001729](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729)

PMID: [26092914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26092914/)

International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders

[Dean M. Wingerchuk](#), MD, FRCP(C), [Brenda Banwell](#), MD, FRCP(C), [Jeffrey L. Bennett](#), MD, PhD, [Philippe Cabre](#), MD, [William Carroll](#), MD, [Tanuja Chitnis](#), MD, [Jérôme de Seze](#), MD, [Kazuo Fujihara](#), MD, [Benjamin Greenberg](#), MD, [Anu Jacob](#), MD, [Sven Jarius](#), MD, [Marco Lana-Peixoto](#), MD, [Michael Levy](#), MD, PhD, [Jack H. Simon](#), MD, [Silvia Tenenbaum](#), MD, [Anthony L. Traboulsee](#), MD, FRCP(C), [Patrick Waters](#), PhD, [Kay E. Wellik](#), MLS, and [Brian G. Weinshenker](#), MD, FRCP(C)

Table 1 **NMOSD diagnostic criteria for adult patients**

Diagnostic criteria for NMOSD with AQP4-IgG

1. At least 1 core clinical characteristic
2. Positive test for AQP4-IgG using best available detection method (cell-based assay strongly recommended)
3. Exclusion of alternative diagnoses^a

Diagnostic criteria for NMOSD without AQP4-IgG or NMOSD with unknown AQP4-IgG status

1. At least 2 core clinical characteristics occurring as a result of one or more clinical attacks and meeting all of the following requirements:
 - a. At least 1 core clinical characteristic must be optic neuritis, acute myelitis with LETM, or area postrema syndrome
 - b. Dissemination in space (2 or more different core clinical characteristics)
 - c. Fulfillment of additional MRI requirements, as applicable
2. Negative tests for AQP4-IgG using best available detection method, or testing unavailable
3. Exclusion of alternative diagnoses^a

Core clinical characteristics

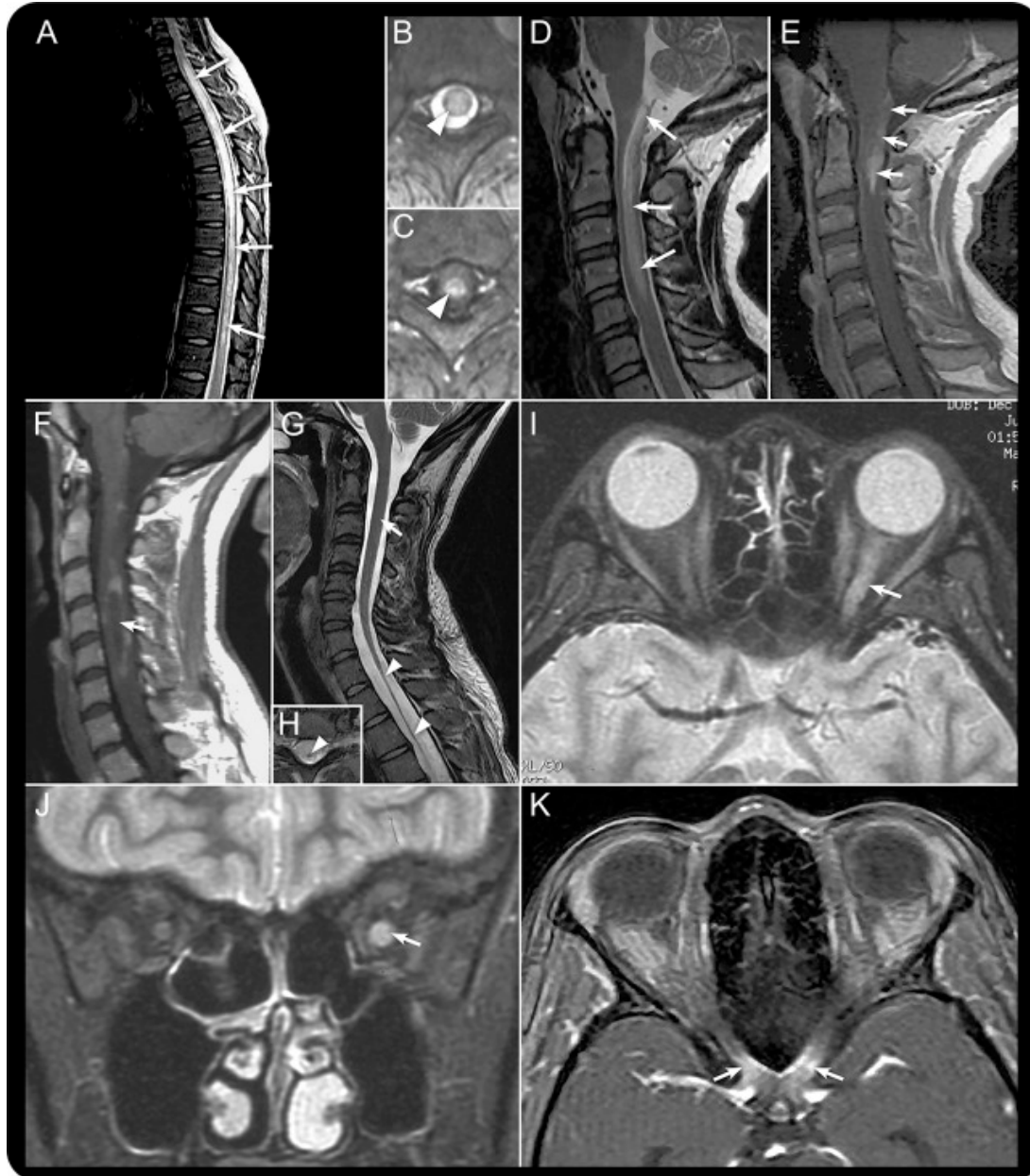
1. Optic neuritis
2. Acute myelitis
3. Area postrema syndrome: episode of otherwise unexplained hiccups or nausea and vomiting
4. Acute brainstem syndrome
5. Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions (figure 3)
6. Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical brain lesions (figure 3)

Additional MRI requirements for NMOSD without AQP4-IgG and NMOSD with unknown AQP4-IgG status

1. Acute optic neuritis: requires brain MRI showing (a) normal findings or only nonspecific white matter lesions, OR (b) optic nerve MRI with T2-hyperintense lesion or T1-weighted gadolinium-enhancing lesion extending over $>1/2$ optic nerve length or involving optic chiasm (figure 1)
2. Acute myelitis: requires associated intramedullary MRI lesion extending over ≥ 3 contiguous segments (LETM) OR ≥ 3 contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis (figure 1)
3. Area postrema syndrome: requires associated dorsal medulla/area postrema lesions (figure 2)
4. Acute brainstem syndrome: requires associated periependymal brainstem lesions (figure 2)

Abbreviations: AQP4 = aquaporin-4; IgG = immunoglobulin G; LETM = longitudinally extensive transverse myelitis lesions; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders.

^a See table 2 and text discussion on serologic considerations for recommendations regarding interpretation of clinical and serologic testing.



Выводы

- В настоящее время оптиконевромиелит – единственное демиелинизирующее заболевание, при котором выявлен специфический биомаркер. Определение антител к аквапорину-4: чувствительность 86,7% и специфичность 94,1%.
- Антитела к аквапорину-4 выявляются при оптикомиелите, при этом они отсутствуют в сыворотке пациентов с рассеянным склерозом и острым рассеянным энцефаломиелитом. Данные антитела ассоциированы с более протяженными очаговыми изменениями (3 и более позвоночных сегмента) в спинном мозге и отсутствием очагового поражения головного мозга по данным МРТ.
- Определение антител к аквапорину-4 является рекомендуемым методом при дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы.
- Диагноз ОМ основан на наличии у пациента всех (и основных, и вспомогательных) диагностических критериев ОМ . Проведение анализа сыворотки крови на специфические антитела позволило установить достоверный диагноз.