

Nöromiyelitis Optika Spektrumu: Klinik ve İmmünolojik Özellikler

The Spectrum of Neuromyelitis Optica: Clinical and Immunological Features

Gülşen Akman Demir

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Neurology, Faculty of Istanbul Medicine, University of Istanbul, Istanbul, Turkey

Turk Norol Derg 2009;15(Ek 3):7-9

Devic sendromu veya diğer adıyla nöromiyelitis optika (NMO), demiyelinizan hastalıklar spektrumu içinde omurilik ve optik sinirlerin ön planda tutulduğu bir hastalık grubunu oluşturur. İlk kez 1894 yılında Gault tarafından tanımlanmış olan hastalıkta bilateral optik nörit ve miyelit ataklarının eş zamanlı gelişimi ile giden olgular tanımlanmıştır. Bundan sonra yaklaşık 100 yıl boyunca NMO'nun monofazik bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Uzak Doğu'da sadece optik ve spinal tutulumla giden ancak monofazik değil multifazik seyirli hastalık formuna Asya tipi MS, optikospinal MS gibi isimler verilmiştir. Batı literatüründe NMO'nun multifazik seyir göstereceği ilk olarak 1996 yılında dile getirilmiştir (1).

1999 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde bir grup araştırmacı NMO tanısında kullanılacak bazı kriterler önermiştir (2). NMO tanısı koymak için mutlak kriterler arasında optik nörit, transvers miyelit ve hastada başka santral sinir sistemi tutulum bulgusu bulunmaması yer alırken, majör kriterler arasında beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinin normal bulunması, spinal MRG incelemesinde üç segmenti aşan geniş lezyon bulunması, beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda en az 50 lökosit veya en az 5 nötrofil bulunması, minör kriterler arasında da bi-

lateral optik nörit, ağır optik nörit (bir gözde kalıcı görme kusurunun < 0.1 düzeyinde olması) ve en az bir ekstremitede ağır kalıcı zaaf bulunması yer almaktadır. NMO tanısının koyulması için yazarlar üç mutlak kriterin tamamının bulunmasının yanı sıra majör kriterlerden birinin veya minör kriterlerden ikisinin daha bulunması gerektiğini öne sürmüştür.

Klasik MS ile NMO arasında önemli klinik, radyolojik, immünogenetik ve laboratuvar farklılıklar mevcuttur. MS hastalarında kadın/erkek oranı yaklaşık 3/2 iken, NMO hastalarında kadınlar çok daha baskındır. Yukarıda da değinildiği gibi NMO'da optik sinirler ve omurilik tutulumu ön plandadır. Başka türlü nörolojik atakların olması beklenmez. Miyelit atakları genellikle komplet transvers miyelit şeklinde görülme eğilimindedir ve gerek miyelit gerekse optik nörit atakları ağır sekel bırakma eğilimindedir. Bunun yanı sıra nöroradyolojik olarak da MS hastalarında omurilikte genellikle bir vertebra korpusu yüksekliğini aşmayan lezyonlar görülürken, NMO hastalarında en az üç segmenti tutan uzanım yayılım gösteren uzun lezyonlar görülebilir. BOS bulguları da farklılık gösterir; MS hastalarında mm³'te hücre sayısı 50'nin altındadır (sıklıkla 20'nin altındadır) ve sadece mononükleer

hücreler bulunur, protein normal veya hafif artmıştır ve hastaların %90'ından fazlasında intratekal IgG sentezini kanıtlayan oligoklonal bandlar bulunur. Buna karşın NMO hastalarında hücre sayısı 50'nin üzerinde bulunabilir ve polimorflar görülebilir, protein artmış olabilir ve oligoklonal band pozitifliği olguların yaklaşık 1/5'inde görülür ve geçici olabilir. Bunların dışında NMO hastalarında SLE, antifosfolipid sendromu, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi, romatoid artrit, kolitis ülseroza, pernisiyöz anemi, miyastenia gravis gibi diğer otoimmün hastalıklar daha sıklıkla görülür.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Devic sendromunun moleküler temelleri üzerine daha ayrıntılı bilgilerin elde edilmesi mümkün olmuştur. Önce olguların histopatolojik incelemesinde hastaların lezyon bölgelerinde damar duvarının kalınlaşmış olduğu, damar lümeninde hiyalinizasyon bulunduğu ve perivasküler immünglobulin ve kompleman birikimi olduğu gösterilmiştir (3). Hastaların büyük bir çoğunluğunda lezyon bölgesinde polimorf ve eozinofil infiltrasyonu bulunduğu gösterilmiştir. Bu bulguların miyelin oligodendrosit glikoprotein ile oluşturulmuş olan deneysel otoimmün ensefalomiyelit modeline çok benzerlik gösterdiği dikkati çekmiştir. Daha sonra, aynı grubun diğer çalışmalarında NMO hastalarının serumları üzerinde yürütülen immünfloresans incelemeleri sonucunda, hastaların serumunda santral sinir sisteminde damar çeperi ve pial yüzeylere uyan bölgelerde bağlanma görüldüğü ve bu bulgunun NMO hastalarına özgü bir bulgu olduğu gösterilmiştir ve NMO IgG olarak adlandırılmıştır (4). Bunun ardından, aynı grup bu antikörlerin aquaporin-4 adlı bir su kanalı molekülüne karşı gelişmiş antikörler olduğu gösterilmiştir (5). Daha sonra başka gruplar da bu antikörlerin NMO hastaları için yüksek spesifite taşıdığını doğrulamıştır, ancak duyarlılığı spesifitesi kadar yüksek bulunmamıştır (6). Biz de izlediğimiz hastalar arasında bu antikörlerin %50 oranında pozitif bulunduğunu, ancak MS ve diğer inflamatuvar nörolojik hastalıklarda ve sağlıklı kontrollerde hiç bulunmadığını gösterdik (7). Ayrıca, hastaların klinik ağırlığı ile bu antikörlerin pozitif olması arasında bir ilişki olabileceğini düşündüren bulgular elde ettik; başka grupların da benzer gözlemleri olmuştur (7-9).

Bu verilerin ışığında, NMO olgularının bazılarında MS için tipik olmayan bazı beyin lezyonlarının da bulunabileceği ileri sürülmüştür. Bunlar özellikle hipotalamusta, beyin sapında veya serebral konveksitede yer alan geniş, atipik lezyonlardır (10).

2006 yılında aynı ABD'li grup bu tanı kriterlerini biraz daha geliştirerek şu şekle dönüştürmüşlerdir (11): Her hastada bulunması zorunlu olan mutlak kriterler; optik nörit ve transvers miyelit ile aşağıdakilerden ikisi;

1. Üç spinal segmenti aşan geniş spinal lezyon,
2. Beyin MRG incelemesinin MS için atipik olması,
3. NMO IgG pozitifliği (11).

Bu kriterleri tam olarak doldurmayan olgular da NMO spektrumu olarak adlandırılmaktadır (12).

Aquaporin-4'e karşı antikörlerin NMO patogeneğinde doğrudan rolünün olup olmadığı tartışılmakta olan bir konudur. NMO hastalarında yürütülen histopatolojik çalışmalarda etkilenen sinir sistemi bölgelerinde yoğun aquaporin-4 kaybı gözlenmiştir (13). Bir diğer çalışmada anti-aquaporin-4 antikörlerinin titresi ile klinik şiddet arasında bir ilişki olabileceği gösterilmiştir (14). Ayrıca, ataklar sırasında plazmaferezin yararlı olması da bu olasılığı destekleyen bir gözlemdir (15).

Bu hastaların tedavisi için yürütülmüş randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Ancak, ataklarda yüksek doz steroid tedavisinin işe yarayabileceği bilinmektedir. Steroide yeterli yanıt vermeyen olgularda plazmaferez yararlı olabilir (15). Ayrıca, intravenöz immünglobulin tedavisi, sitostatik ajanlar kullanılabilir. Son yıllarda B lenfositlere karşı monoklonal antikor olan rituksimabın kullanılması gündemdedir (16).

Görüldüğü gibi NMO son yıllarda özellikle dikkat çeken ve araştırmaların üzerinde yoğunlaşmış olduğu bir hastalık olmuştur. Önümüzdeki yıllarda hastalığın immünolojik temelini daha iyi tanımlanması ile klinik alt grupları belirlenebilecek ve daha iyi tedavi seçenekleri ortaya konabilecektir.

KAYNAKLAR

1. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:382-7.
2. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-14.
3. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002;125:1450-61.
4. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-12.
5. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-7.
6. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, et al. NMO IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology* 2007;68:1076-7.
7. Akman-Demir G ve ark. Devic's neuromyelitis optica: An analysis of 47 patients and prognostic implications of NMO IgG status (AAN 2008). *Neurology* 2008.

8. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008;131:3072-80.
9. Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1073-5.
10. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006;63:390-6.
11. Wingerchuck DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al., Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-9.
12. Wingerchuck DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805-15.
13. Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin-4 in lesions of neuromyelitis optica: Distinction from MS. *Brain* 2007;130:1224-34.
14. Takanashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: A study on antibody titre. *Brain* 2007:1235-43.
15. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;13:128-32.
16. Jacob A, Weinschenker BG, Violich I, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: Retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008;65:1443-8.