

Neuromielita optica

Dr. Răzvan Untu , Dr. Raluca Iorga, Dr. Roman Don, Prof. Dr.Danuț Costin



1. Definiție
2. Scurt istoric
3. Epidemiologie
4. Patogenia și imunopatogenia.
5. Tabloul clinic
6. Investigațiile paraclinice+ imagistice
7. Diagnostic diferențial
8. Criteriile de diagnostic
9. Tratamentul
10. Prezent și viitor





1. Definiție

Neuromielita optică (NMO, boala Devic) este o afecțiune rară, inflamatorie demielinizantă, idiopatică, cu mecanism autoimun, a sistemului nervos central care vizează predominant nervul optic și măduva spinării.





2. Scurt istoric

Coexistența nevritei optice cu mielita a fost recunoscută la începutul secolului al XIX-lea de mai mulți medici, precum francezul *Antoine Portal*, italianul *Giovanni Battista Pescetto*, englezul *Lockhart Clarke* și scoțianul *John Abercrombie*.



Antoine Portal 1742- 1832



John Abercrombie 1780-1884

Eugène Devic 1858-1930



În 1894, neurologul francez *Eugène Devic* și studentul său *Fernand Gault*, au revizuit cazurile publicate de nevrită optică cu mielită, după care boala a devenit cunoscută sub numele de neuromielită optică sau boala lui **Devic**.





3. Epidemiologie

- NMO prezintă o prevalență de 1-2/100 000.
- Genul *feminin*, la fel ca în cazul mai multor boli autoimune, este mai frecvent afectat - în proporție de 66%- 88 %.
- Neuromielita optică apare la indivizi din toate rasele, deși s-au raportat rate ceva mai mari la indivizi de origine africană.





Vârsta medie de debut variază, mai frecvent în decada 3 sau 4 de viață.

Debutul pediatric este rar, cu $<5\%$ din cazuri prezentate înainte de vârsta de 18 ani și aproximativ 25% pacienți cu un debut la vârsta de >50 ani conform celor mai recente studii.





Într-un studiu german care a contrastat prezentarea clinică a pacienților seropozitivi și seronegativi, proporția pacienților pozitivi anti-AQP4-IgG a părut să crească odată cu vârsta; cu toate acestea, vârsta medie la debut nu a diferit între pacienții seronegativi și seropozitivi.





- Aproximativ 3% dintre pacienții cu neuromielită optică au rude cu NMO, dar **susceptibilitatea genetică** care stă la baza debutului NMO este complexă.
- Unele sisteme ale antigenului leucocitar (HLA) precum **HLA DRB1*0301** ar crește riscul de neuromielită la persoanele de rasa albă sau la acele persoane care au un parinte de rasa albă și altul de rasă neagră și **HLA DPB1*0501** ar crește riscul de debut a NMO la persoanele de origine asiatică.
- Susceptibilitatea genetică și asociațiile HLA din NMO este diferită de cea din Scleroza Multiplă (SM).
 - Variațiile genetice în secvența AQP4 nu țin cont de sensibilitatea la neuromielita optică.





La pacienții cu NMO seropozitivi Anti-AQP-4, comparativ cu SM, au fost indentificate mai frecvent alte afecțiuni autoimune precum miastenia gravis, lupus eritematos sistemic, Sindromul Sjogren, boala celiacă și sarcoidoza.

În până la 20-30% din cazuri, atacurile de NMO sunt precedate de **infecție** sau **vaccinare**. La ora actuală sunt raportate puține cazuri privind influența sarcinei în recidivarea NMO.

Transmiterea neuromielitei optice de la mamă la făt nu a fost raportata, probabil pentru că sunt exprimate putine proteine AQP4 în SNC fetal înainte de formarea **barierei sânge-creier**.



!!!! O asociere intrigantă între NMO și miastenia gravis a fost remarcată, neuromielita optică deseori dezvoltându-se după decenii de evoluție a **miasteniei**.





- Boala Devic poate fi **monofazică**, adică având un singur episod (15 %), și **recidivantă** (85 %), exprimată prin atacuri recurente de nevrită optică sau/și de mielită transversă.
- Acestea survin în aproximativ 55% din cazuri în primul an de boală și în 90% din cazuri în primii 5 ani de la debutul maladiei.



**Evoluția secundar
progresivă este rară.**





- ❑ Recidivele sunt mai frecvente la **femei**, (în 90% din cazuri, la vârsta de aproximativ de 40 ani).
- ❑ Până de curând, se considera că NMO este o variantă clinică a sclerozei multiple (SM).
- ❑ Cu toate acestea, semnele și simptomele clinice, investigațiile neuroimagistice, caracteristicile imunologice și histopatologice au fost identificate, și au distins NMO de SM.





Este important de diferențiat NMO de SM din cauza severității și ratei recidivelor frecvente în boala Devic.



În termen de 5 ani de la debut, 50% dintre pacienți dezvoltă *cecitate* bilateral și devin dependenți de asistență continuă, prin pierderea autonomiei personale, iar 20% *exitează* din cauza insuficienței respiratorii determinată de mielita cervicală.

!!!! Noile criterii de încadrare nosologică au făcut mai eficient diagnosticul și tratamentul NMO prin prisma răspunsului diferit al celor două afecțiuni la terapia imunomodulatoare.

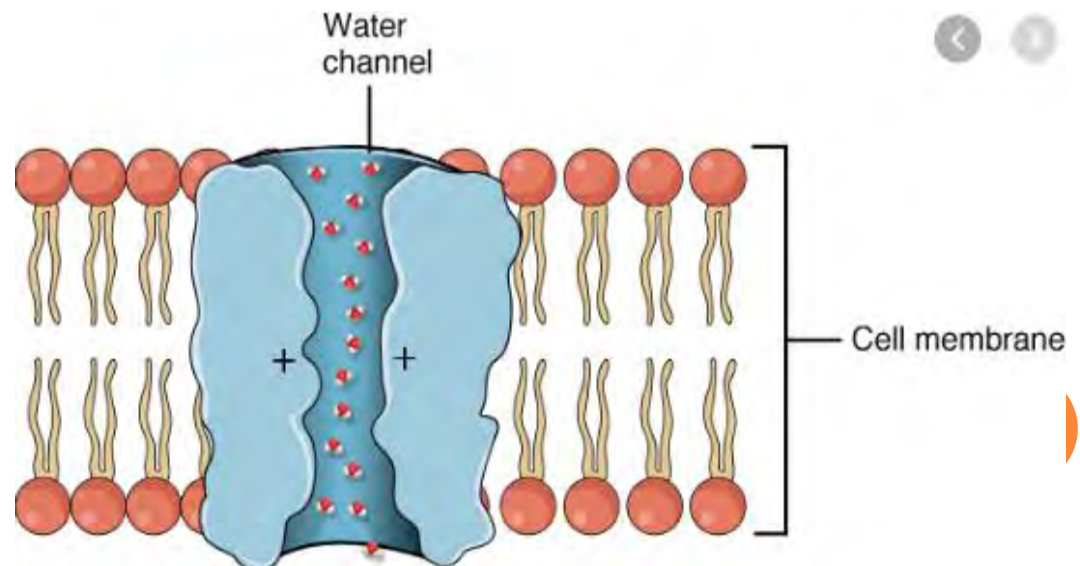
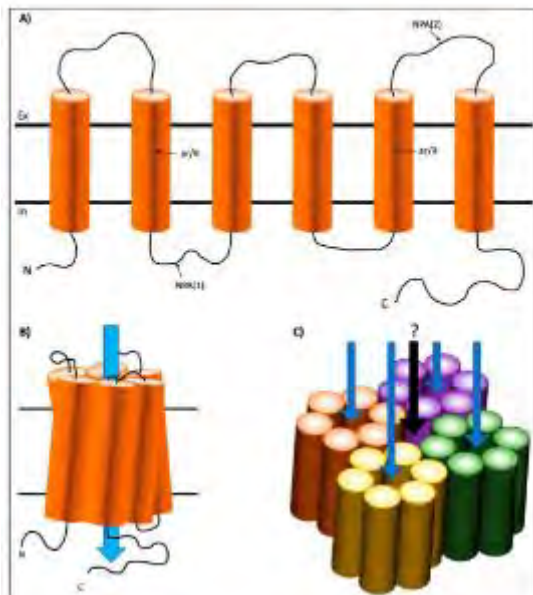




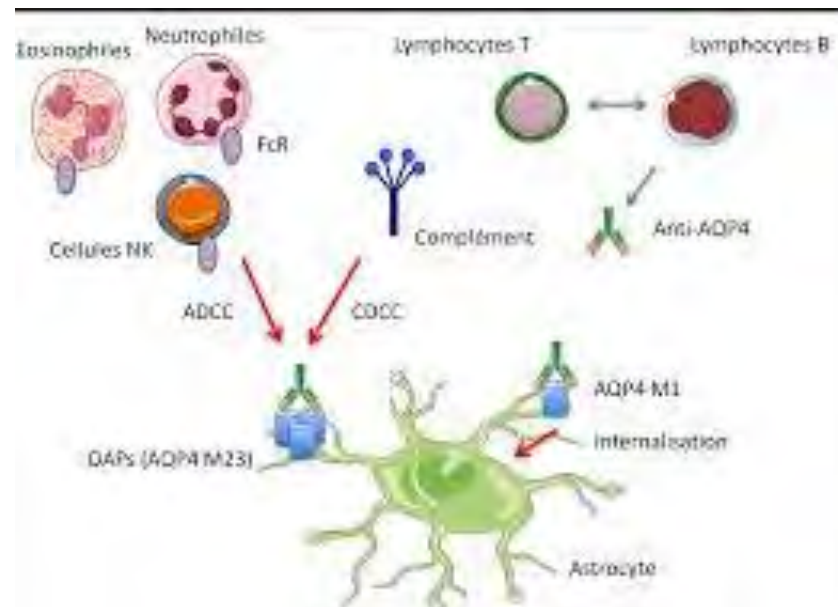
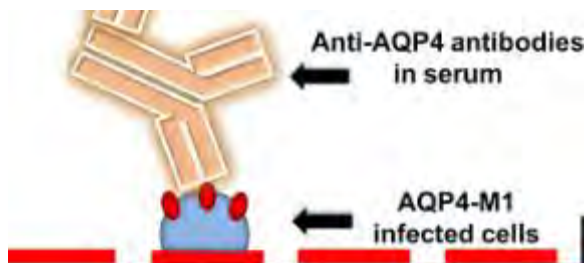
4. Patogenia și imunopataogenia.

Pentru prima dată, AQP-4 a fost clonată din plămân de șobolan în 1994, pe baza asemănării sale cu alte aquaporine.

Ca și în cazul altor aquaporine, monomerii AQP-4 se aglutinează pentru a forma tetramere, prin urmare tetramerele AQP-4 în comun cu alte molecule proteice conduc la formarea complexelor supramoleculare de pe suprafața membranei citoplasmatică.



Complexele supramoleculare care conțin AQP- 4 sunt ținta **autoanticorpilor** cu activarea ulterioară a complementului citotoxic C1q.





Se disting doua izoforme de AQP-4: lungă (M1) și scurtă (M23), ambele fiind întâlnite pe suprafața astrocitelor și conducând la formarea heterotetramerilor.

Studiile recente au arătat o rată mai mare de legare a autoanticopilor AQP- 4 la cea de a doua formă AQP-4M23.

Cauza pentru care prezintă o afinitate mai mare a anti-AQP-4 fata de forma AQP-4M23, comparativ cu izoforma AQP-4M1, la ora actuală este incertă și reprezintă un motiv în plus de a studia în detaliu patogenia NMO.





Izoforme ale AQP-4



trecerea fluxului de apă prin membrana celulară ca răspuns la gradientul osmotic



Zonele cu o concentrație mare a acestor proteine:

măduva spinării

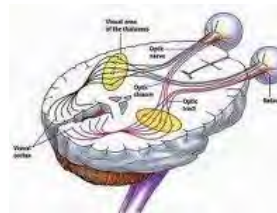


glande și muschii scheletali



caile respiratorii

rinichi (canale colectoare)



nervii optici

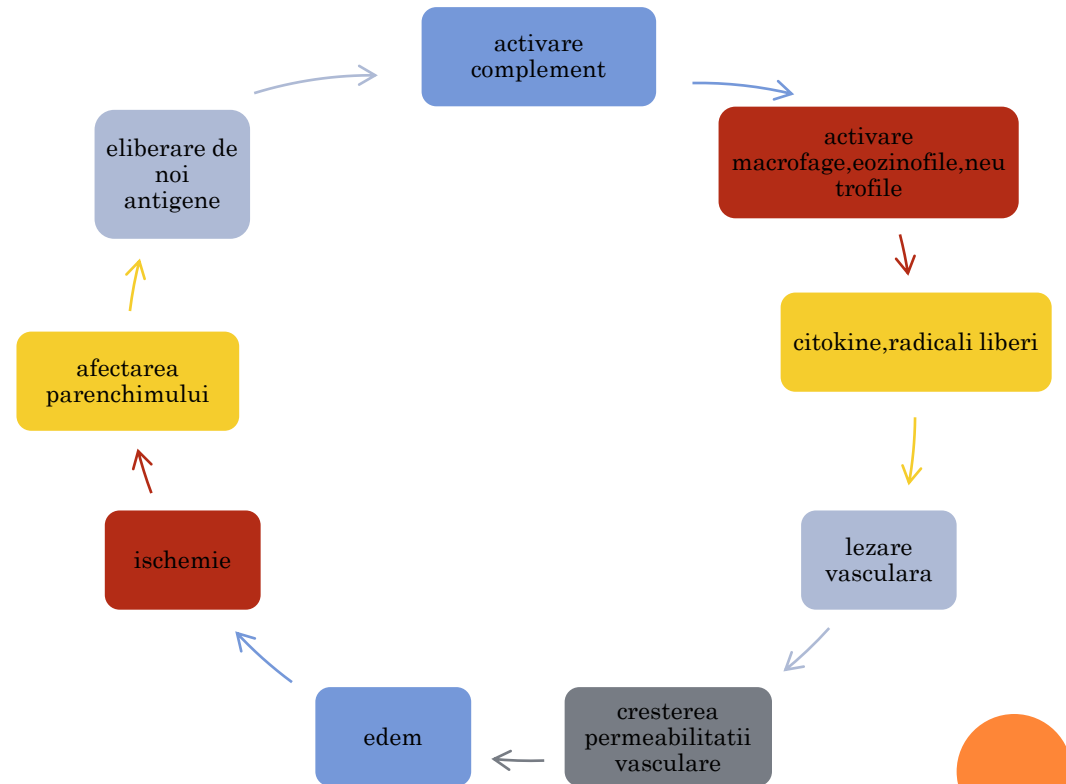


hipotalamusul ,
regiunile periventriculare





!!! Cel mai frecvent AQP-4 se găsește la nivelul **astrocitelor**, ce formează bariera hematoencefalică și în particular pe suprafața pială și endopială în contact cu lichidul cerebrospinal (LCR). Leziunile astrocitare mediate de complement conduc la creșterea permeabilității barierei și inducerea demielinizării, leziunea neuronală severă și necroza neuronală.

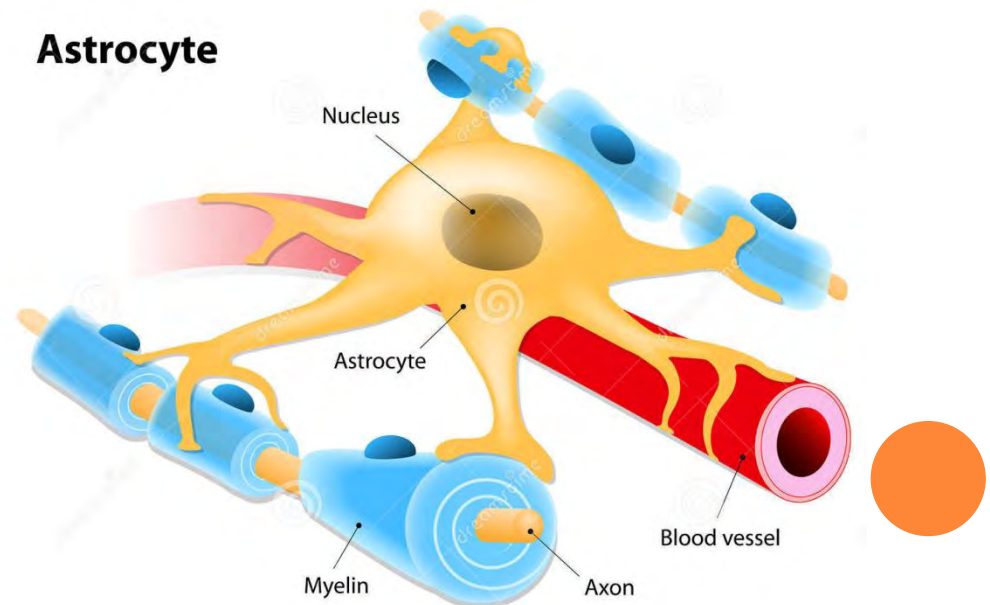


Markerul specific pentru NMO

Autoanticorpul seric AQP-4 IgG care prezinta o sensibilitate de 73% și o specificitate de 91%.

Concentrația serică a AQP-4 IgG este de 500 de ori mai mare comparativ cu concentrația din LCR, cu toate că celulele secretoare de AQP-4IgG au fost identificate și la nivelul LCR.

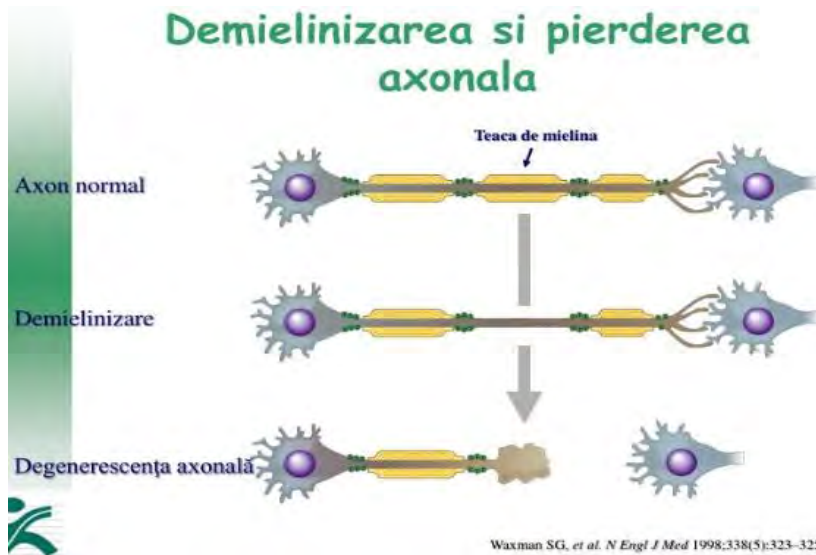
Astrocyte





DE CE ESTE AFECTAT NERVUL OPTIC?

- se consideră ca un **factor predispozant** al extravazării anticorpilor din patul sangvin către SNC ar fi din cauza vulnerabilității **barierei hematoencefalice** de la nivelul zonei prelaminare a nervului optic.
- în periferie, anticorpul AQP-4 IgG nu este la fel de citotoxic datorită prevalenței izoformei **AQP-4M1**.



5. Tabloul Clinic



NMO →

maladie acută, cu debutul precedat de o *stare de prodrom* specifică unei infecții respiratorii superioare caracterizată printr-o cefalee difuză, stare subfebrilă, mialgii, fatigabilitate, semne sau/și simptome gastrointestinale.

!!! Manifestările clinice în caz de NMO sunt de natură sindromică, reflectând patologia unei regiuni neuroanatomice specifice.





a. Nevrita optica

1. Nevrită optică unilaterală se poate bilateraliza la scurt timp sau debuta simultan cu afectarea bilaterală a nervilor optici.
2. Forma de nevrită optică bilaterală simultană sau care se bilateralizează la scurt timp este mai sugestivă pentru NMO decât SM.
3. $\downarrow\downarrow\downarrow$ AV în NMO $>$ $\downarrow\downarrow$ AV în SM
4. Afectarea câmpului vizual
5. Discromatopsie
6. Simptomatologie trenantă în NMO $>$ SM
7. \downarrow AV reversibil dar adesea \longrightarrow cecitate (în absența stabilirii unui diagnostic precoce)
8. Durere oculară accentuată în cadrul examinării motilității





b. Mielita

1. Este reflectată de leziunile transversale complete (mai des decât cele parțiale) longitudinal extinse la mai mult de trei segmente vertebrale.
2. Simptome senzitivo-motorii (parestezii/ pareza/plegie (parapareză, tetrapareză).
3. Dureri neuropatice
4. Simptome sfincteriene - incontinența urinară, polakiuria, retenția urinară, constipația, incontinența fecală.
5. Leziuni ale ariei postrema - sughiț persistent, greață și vărsături.
6. Leziuni ale trunchiului cerebral - surditate, pareză facială, nevralgie trigeminală, diplopie, ptoză și nistagmus.

!!! O leziune în regiunea cervicală a coloanei vertebrale poate conduce la deces, prin inactivarea centrului respirator.





Fenotipul neuromielitei optice

Scleroza Multipla

Boala Devic

Alte afectiuni:

1. Lupus eritematos sistemic,
2. Sindrom Sjogren,
3. tuberculoză,
4. afecțiuni paraneoplazice,
5. boala Behcet,
6. sarcoidoză

Mușchii pot deveni o țintă a atacurilor IgG-AQP4 cu țintirea aquaporinei-4 sarcolemale în mușchiul scheletal activând ulterior complementul.





6. Diagnosticul

1. *Anamneza*- afecțiunile concomitente, în special cele autoimune.
2. *Examen oftalmologic*:
 - a) ↓↓↓ Acuității vizuale (AV)
 - b) amputarea câmpului vizual
 - c) discromatopsie
 - d) edem al papilei nervului optic/ atrofie papilară.
3. *Examen neurologic*:
 - a) deficitul motor
 - b) deficitul senzitiv de tip conductiv
 - c) insuficiența sistemului autonom
 - d) reflexele osteotendinoase diminuate → exagerate.





6. Investigațiile paraclinice+ imagistice

Teste de baza- hemoleucograma, coagulograma, biochimia sangvină, VSH, glicemie, Vit. B12, acid folic, creatinkinazei, anticorpii asociați altor afecțiuni autoimune (ANA, ANCA, anti-ADN, antifosfolipidic), sumar de urină, *Treponema pallidum*, anticorpi paraneoplazici.

Detectarea AQP-4 IgG serologice-efectuată până la începerea terapiei imunosupresoare. La ora actuală nu se cunoaște o cantitate prag de AQP-4 IgG care ar induce o recidivă, cantitate de AQP-4 IgG variind inter-și intraindividual.





Investigațiile paraclinice+ imagistice

Analiza LCR: moderată pleiocitoză (în mare parte limfomonocitară) care poate fi mai mare comparativ cu SM dar mai mică decât în cazul mielitei infecțioase. Caracteristica NMO este absența benzilor oligoclonale, reper fundamental al diferențierii de SM.

Potențialele evocate- P100 prelungit, latențe în jur de 40% și amplitudini reduse sau potențiale lipsă la aproximativ 25% dintre pacienți.





Investigațiile paraclinice+ imagistice

RMN de coloana/cerebral cu contrast

- mielita transversala - trei sau mai multe segmente vertebrale (<15 segmente) cu implicarea substanței cenușii a măduvei spinării și semnele de edem ce pot capta gadolinium, precum și răspândirea leziunilor în regiunea cervicală la nivelul trunchilui cerebral.
- nevrita optică - leziune a nervului optic pe un sector ce depășește jumătate din lungimea nervului optic cu implicarea în principal a chiasmei optice ce captează contrast.





Imagistica măduvei spinării în contextul mielitei acute din NMOSD dezvăluie, de obicei, o leziune de tip mielită transversă (LETM) longitudinal extinsă, care se extinde pe 3 sau mai multe segmente vertebrale. Imaginea ponderată în T2 a măduvei spinării toracice (A) demonstrează o leziune tipică LETM care implică cea mai mare parte a măduvei spinării toracice (săgeți). Leziunile LETM au o predilecție pentru cordonul central, așa cum este indicat atât în secvența T2 (B; vârful de săgeată) cât și în T1 cu gadoliniu (C; săgeată).

LETM cervicale se pot extinde, cum de altfel se poate observa în imaginea D (săgeți; RMN sagital- secvența T2) și E (săgeți; RMN în plan sagital-secvența T1 cu gadoliniu).

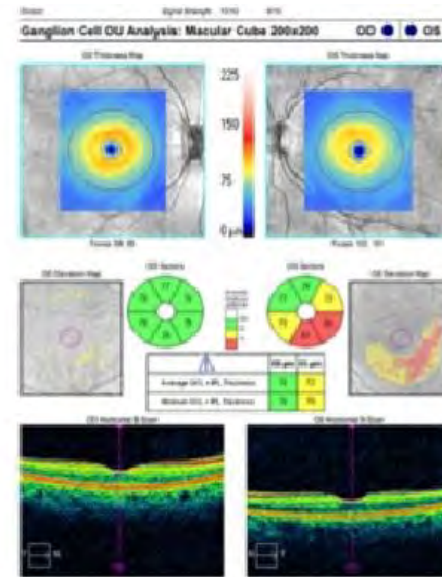
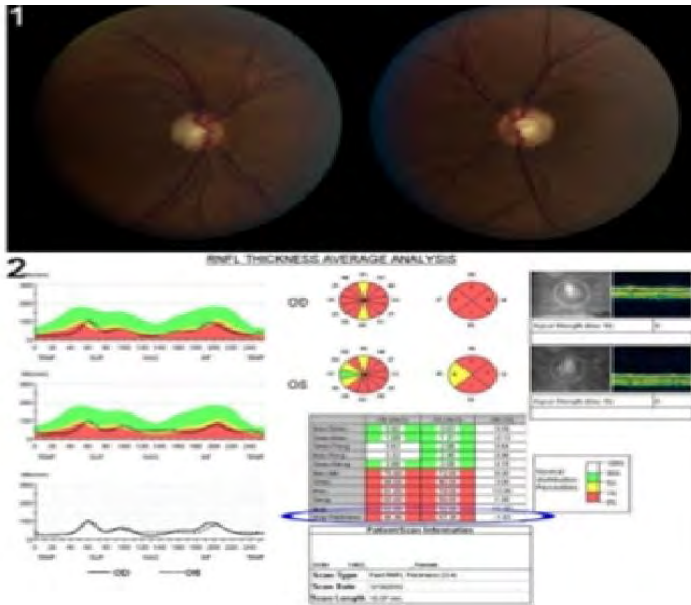


RMN-ul în secvența T2, în planul axial (I) și coronal (J), indică un semnal crescut pe toată lungimea nervului optic stâng, în special în porțiunea sa posterioară (săgeți). RMNul în plan axial în secvența T1 cu gadoliniu arată afectarea de la nivelul chiasmei optice (K; săgeți). Aceste imagini sunt de la 2 pacienți diferiți care se confruntă cu nevrită optică acută în cadrul NMOSD.

Leziunile acute de LETM pot fi asociate cu o hipointensitate intralezională, așa cum este arătat de RMN-ul în secvența T1 (F; săgeată); se observă gadoliniul înconjoară regiunea hipointensă. Sechelele cronice ale LETM pot include segmente extinse longitudinale de atrofia măduvei spinării, așa cum este arătat de imaginea sagitală în secvența T2 (G; cele 2 capete indică segmentul atrofic, iar săgeata superioară indică diametrul normal al măduvei spinării cervicale neafectate) și de planul axial (H; vârful de săgeată prezintă măduva spinării atrofice).



➤ *Tomografia în coerență optică*: reprezintă un bun mijloc de evidențiere și monitorizare a evoluției bolii. NO provocată de NMO produce leziuni mai severe la nivelul stratului RNFL și la nivelul GCL comparativ cu NO din SM.





7. Diagnosticul diferențial

1. Scleroza multiplă
2. Encefalomielita acuta diseminată
3. Lupusul eritematos sistemic
4. Sarcoidoză
5. Boala Behcet
6. Boli metabolice (deficiență de vitamina B12 care provoacă degenerarea subacută a măduvei spinării)
7. Infecții virale (HIV-1, HTLV-1)
8. Sindroame paraneoplazice





8. Diagnosticul pozitiv

Criteriile de diagnostic revizuite și publicate în 2015 sunt criteriile de bază care ne ajută la stabilirea diagnosticului de NMO. Ele se bazează pe prezența *caracteristicilor clinice* de bază, *statusul anticorpilor AQP4-IgG serici* și *neuroimagistică* (RMN cu contrast).

Astfel în 2015 se instituie criteriile de diagnostic pentru NMO cu

1. AQP4-IgG pozitiv,
2. NMO cu AQP4-IgG negative
3. NMO cu status necunoscut de AQP4-IgG care poate fi utilizată pentru pacienții la care testele serologice nu sunt disponibile.





Pentru a stabili diagnosticul de NMO cu AQP4-IgG pozitiv este necesar prezența a cel puțin 1 din cele 6 caracteristici clinice de bază, detectarea AQP4-IgG și excluderea altor afecțiuni care pot prezenta sindromele tipice pentru NMO.





CARACTERISTICI CLINICE DE BAZĂ

1. Nevrita optică;
2. Mielită acută;
3. Sindromul de arie postrema: episod de sughiț sau greturi și vărsături neexplicate de o altă condiție medicală;
4. Simptome de sindrom neurologic acut ce vizează leziuni ale trunchiului cerebral;
5. Narcolepsie simptomatică sau sindrom clinic diencefalic acut cu leziuni RMN diencefalice tipice NMOSD;
6. Sindromul cerebral simptomatic cu leziuni cerebrale tipice NMOSD.

CRITERII DIAGNOSTICE PENTRU NMOSD(*Neuronyelitts optica spectrum disorder*) FĂRĂ STATUS AQP4-IgG SAU CU STATUS AQP4-IgG NECUNOSCUȚ

1. Cel puțin 2 caracteristici clinice de bază care apar ca urmare a unuia sau mai multor pusee clinice și care îndeplinesc următoarele cerințe:
 - a. Cel puțin o caracteristică clinică esențială trebuie să fie nevrita optică, mielita acută cu leziune transversal extinsă sau sindromul ariei postrema;
 - b. Diseminarea în spațiu (2 sau mai multe caracteristici clinice de bază);
 - c. Efectuarea de RMN suplimentare, după caz;
2. Test negativ pentru AQP4-IgG folosind cea mai bună metodă de detectare disponibilă sau testare indisponibilă
3. Excluderea altor diagnostice.



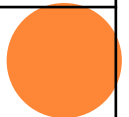
CERINȚE SUPLIMENTARE RMN PENTRU NMOSD FĂRĂ ANTICORPI AQP4-IgG SAU CU STATUS AQP4-IgG NECUNOSCUȚ

1. Nevrita optică acută: impune efectuarea RMN cerebral care relevă: (a) constatări normale sau doar leziuni nespecifice ale materiei albe, SAU (b) RMN al nervului optic cu leziune T2 hiperintensă sau leziune T1 care captează gadolinium și care se extinde pe o lungime de peste ½ din nervul optic sau care implică chiasma optică

2. Mielita acută: necesită asocierea unei leziuni intramedulare pe RMN care se extinde pe 3 sau mai multe segmente continue SAU 3 sau mai multe segmente continue de atrofie focală a măduvei spinării la pacienții cu istoric compatibil cu mielita acută

3. Sindromul de zonă postrema: necesită asocierea de leziuni medulare dorsale / zona postrema

4. Sindromul trunchiului cerebral acut: necesită asocierea de leziuni periependimale ale trunchiului cerebral





!!!Studierea **statutului psihic** al pacientului.

- Este stabilit faptul că pacienții care prezintă astenie, agitație sau depresie exact la fel ca și deficitul neurologic influențează considerabil calitatea vieții.
- Gradul de manifestare psihică este în raport direct cu gradul deficitului neurologic.
- Pacienții cu NMO sunt predispuși către recăderea episodului depresiv și către suicid mult mai mult comparativ cu pacienții care suferă de SM .
- Perioada de reabilitare depinde foarte mult de: **deficitul neurologic, motivația pacientului** cât și de **deficitul cognitiv** produs de NMO.





10. Tratament

➤ *Tratamentul puseelor acute*

Pe primul plan, ca în aproximativ toate maladiile autoimune stau **steroizii**. Tratamentul episodului inițial sau al celor recurente este reprezentat de doze mari de:

1. metilprednisolon intravenos (1g pe zi 3-5 zile consecutive), urmat de prednison oral la care se ajustează treptat doza.

Simptomele NMO acute răspund la aproximativ 80 % din pacienți și este în general bine tolerat.





➤ *Prevenirea puseului*

Tratamentul imunomodulator cu **glatirameracetat** a fost eficient în cazul pacienților cu NMO care nu a răspuns la **ciclofosfamidă**

Imunoglobulinele administrate intravenos (IVIG) pot fi eficiente în NMO datorită potențialei imunopatogeneze umorale. Totuși, există puține date în literatură care să susțină această ipoteză, respectiv două studii în care pacienții cu NMO recurentă au răspuns pozitiv la IVIG și la care terapia cu **prednison** și **azatioprină** nu a fost eficientă





Tratamentul imunosupresor este cel de elecție pentru prevenirea recăderilor; decizia în privința opțiunilor de tratament trebuie să se ia în funcție de timpul necesar în care tratamentul își face efectul și potențialele efecte adverse pe termen lung.

Azatioprina este un inhibitor de sinteză a purinelor și interferează cu proliferarea celulară, mai ales a leucocitelor. Azatioprina (75-100 mg pe zi) în combinație cu **prednison** per os (1 mg/kg/zi) combinația fiind eficientă pe o perioadă de 19 luni.

În cadrul tratamentului cu azatioprina este necesar o evaluare hematologică la fiecare 2-4 săptămâni.

La unii pacienți apare agravarea clinică când prednisonul se scade sub 5-15 mg/zi .

Tratamentul pe termenul lung cu corticosteroizi necesită profilaxie pentru osteoporoză.



Tratament de primă linie:

Azatioprina administrată oral (2.5-3mg/kg zilnic)+ **prednisolon** oral (1mg/kg zilnic sau echivalentul acestei doze administrat în zile alternative).

Scăderea treptată a prednisolonului trebuie luată în considerare după 2-3 luni.

Durata optimă a tratamentului urmează să fie stabilită, luându-se în considerare o durată a tratamentului cu azatioprină de până la 5 ani.



Dacă prima linie de tratament este inefficientă /depedență de cortizon, pentru remisiunea clinică trebuie luat în considerare terapii imunosupresoare alternative.

Se sugerează ca terapie de **linia a doua** să fie cu **ciclofosfamida** (7-25 mg/kg în fiecare lună, timp de 6 luni), **mitoxantrona** (2mg/m² la fiecare 3 luni, timp de 9 luni) sau **micofenolat mofetil** (1-3 g/zi).

Alte medicamente potențial eficiente sunt **IVIG** și **metotrexatul**.





Tratamentul cu ACTH

Un studiu recent, din 2020, realizat de Berkovich și colaboratorii, a relevat beneficiile folosirii de hormoni adrenocorticotropici (ACTH), la pacienții cu NMO care inițial au fost tratați cu **metilprednisolon IV** și la care recidiva a apărut la intervale scurte sau la pacienții la care metilprednisolon IV a avut un efect inadecvat.

Rezultatele obținute de la acești pacienți demonstrează că tratamentul cu ACTH ar putea fi o opțiune promițătoare.





ACTH ar trebui evaluată în continuare ca o opțiune alternativă pentru pacienții cu NMO care fie nu reușesc sau nu pot tolera steroizi sistemici, cum ar fi IVMP.

Studii clinice extinse, prospective și controlate sunt încă necesare pentru a face recomandări clinice concrete privind ACTH pentru tratamentul NMO.





Tratamentul cu rituximab

Rituximab-ul, cel mai folosit agent biologic, este un anticorp anti-CD20 monoclonal chimeric care produce o epuizare rapidă a celulelor CD20 + B din circulație.

S-a dovedit că un ciclu suplimentar de rituximab administrat înainte de repopularea celulelor B îmbunătățește epuizarea celulelor B și astfel răspunsul clinic.

Practica obișnuită include administrarea repetată a unei cure (375 mg / m² / săptămână timp de 4 săptămâni sau 1000 mg perfuzat de două ori cu 2 săptămâni între doze) la fiecare 6-12 luni.





Biomarkerii specifici trebuie identificați pentru o mai bună stratificare a tratamentului repetat cu rituximab pentru a se adapta nevoilor pacienților cu NMOSD.

O lungă perioadă de timp s-a considerat că titrul Ac anti-AQP4 este un biomarker suficient de relevant, dar creșterea nivelului de anticorpi anti-AQP4 nu a fost întotdeauna asociată cu recidiva clinică.





Studiile recente au arătat că acest lucru se datorează nivelului de **prag diferit interindividual** al anticorpului anti-AQP4 care declanșează recidiva clinică și care diferă mult între pacienți.

2 scheme de tratament:

- a) 375mg / m² IV pe săptămână timp de 4 săptămâni
- b) 1000mg IV de două ori, la 2 săptămâni între ele.

Există doar dovezi limitate cu privire la opțiunile terapeutice pentru pacienții la care Rituximab-ul a eșuat și încă este drum lung până la realizarea unui protocol terapeutic atât de necesar și eficient pentru pacienții rezistenți la Rituximab.

Sunt necesare studii suplimentare pentru determinarea dozei și a frecvenței optime de reluare a schemei terapeutice cu rituximab necesare pentru cel mai bun răspuns individualizat la fiecare pacient.



Prognostic

Evoluția naturală a NMO este una de agravare treptată a stării generale.

Prognosticul depinde în mare parte de:

- numărul de recidive în primii doi ani,
- severitatea primului atac,
- vârsta mai înaintată la debutul bolii,
- o asociere cu alte afecțiuni autoimune.

Ratele de mortalitate sunt mari în NMO, cel mai frecvent secundar unei insuficiențe respiratorii neurogene, care apare odată cu extinderea leziunilor cervicale în trunchiul cerebral sau din cauza leziunile primare ale trunchiului cerebral.





TERAPII DE VIITOR

- Aquaporumab
- Sivelestat
- Eculizumab
- Tocilizumab
- Inebilizumab





AQUAPORUMAB

- este un anticorp monoclonal recombinant nepatogenic.
- blochează legarea AQP4-IgG
- elimină citotoxicitatea mediată de complement și de celule.
- s-a demonstrat că aquaporumab este capabil să prevină dezvoltarea leziunilor de NMO într-un model ex vivo de secțiune a măduvei spinării și la un model animal (șoarece) in vivo.





SIVELESTAT

- inhibitor al proteazei neutrofilelor.
- întrucât mai multe studii au arătat că neutrofilele sunt implicate în patogeneza NMO, în special în leziunile precoce, acesta, ar putea fi un tratament potențial pentru NMO.
- reduce leziunile la șoareci și ex vivo, datorită inhibării intrării neutrofilelor în leziune și deteriorarea țesuturilor produse de elastaza neutrofilelor.





ECULIZUMAB

- este o imunoglobulină G monoclonală care inhibă complementul.
- a provocat o scădere semnificativă a frecvenței atacului bolii.
- stabilizarea progresiei bolii
- îmbunătățirea stării neurologice la pacienții cu NMOSD severă.
- acest IgG monoclonal terapeutic este bine tolerat.
- terapia cu eculizumab este asociată cu riscul meningitei meningococice, care poate fi redusă prin administrarea vaccinului meningococic.





TOCILIZUMAB

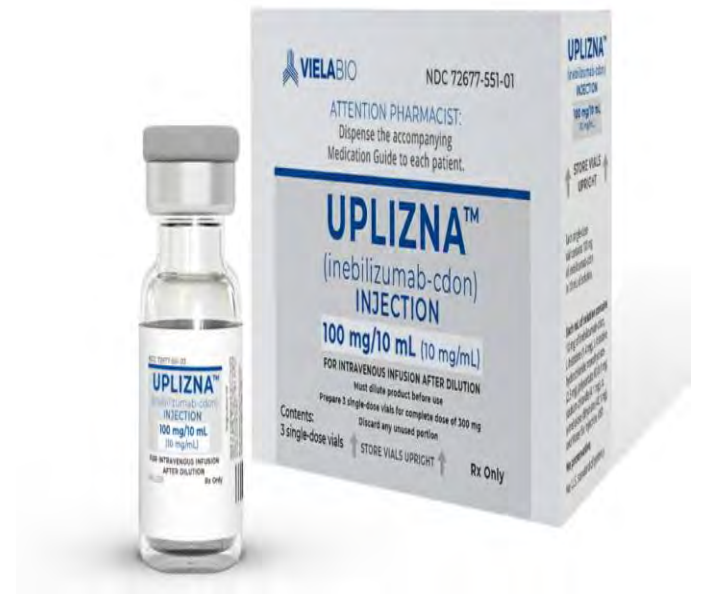
- Tocilizumab (TCZ) este un anticorp anti-interleukin-6 umanizat care determină blocarea receptorului interleukinei-6.
- tratamentul cu TCZ a dus la scăderea ratei de recidivă.
- scor EDSS redus (Expanded Disability Status Scale).
- ameliorarea semnificativă a durerii neuropatice și a oboselei generale.





INEBILIZUMAB

- anticorp monoclonal umanizat conceput să se lege cu afinitate ridicată la CD19 și să epuizeze o gamă largă de celule B.
- studiul a cuprins 231 de pacienți cu NMOSD, atât cei cu Ac AQP4-IGG cât și cei fără care au fost randomizat în 2 grupe, unul placebo și celălalt primind inebilizumab intravenos în monoterapie pentru o perioadă de tratament de 6,5 luni care continua și în prezent la 6 luni interval.
 - punctul final principal a fost timpul de la inițierea tratamentului până la apariția unui puseu.
- s-a observat o reducere cu 77% a riscului de a dezvolta un puseu la pacienții tratați cu inebilizumab față de pacienții din lotul placebo.
- s-au observat, de asemenea, reduceri ale agravării dizabilității, comparativ cu lotul placebo
- în ceea ce privește siguranța și tolerabilitatea, inebilizumab a prezentat un profil acceptabil și consistent.





- Noile strategii de tratament necesită studii clinice randomizate suplimentare înainte de a fi introduse în practica de zi cu zi .
- Studiile farmacoclinice sunt de asemenea esențiale în contextul dezvoltării imunopatofiziologiei NMO ca dovadă a conceptului.
- Extinderea cunoașterii patogeniei și descoperirea de noi biomarkeri.
- Criterii de diagnostic pentru NMOSD la populația pediatrică.





TAKE HOME MESSAGE

O singura manifestare clinica nu pune diagnosticul de NMO cand AQP4-IGG nu sunt detectati.

NMO trebuie luata in considerarea diagnosticului diferential la toti pacienti cu mielita transversala extinsa la trei sau mai multe segmente vertebrale .

Strategiile imunoterapeutice prezente sunt aceleasi in recidiva sau indiferent de statusul serologic al AQP4-IGG .

Diagnosticul de certitudine se bazează pe prezența *caracteristicilor clinice de bază*, *statusul anticorpilor AQP4-IgG serici* și *neuroimagnostică (RMN cu contrast)*.



VA MULTIMES!

