

Neuromyelitis optica (Devic)

Научен сор. др. Николина Тановска
Предавања невроимунологија
(специјализанти невролози)

Дефиниција

Neuromyelitis optica - NMO (Devic-ова болест) е автоимуно, демиелинизирачко заболување на централниот нервен систем (ЦНС) кое се манифестира со оптички неврит и акутен трансверзален миелит.

1870 год. Clifford Allbutt - прв пат опишано како посебен ентитет¹

1880 год. Erb W.H. прв детален опис¹

1894 год. Eugene Devic и Fernand Gault прв пат го именуваат како **neuromyelitis optica**^{1,2,4}

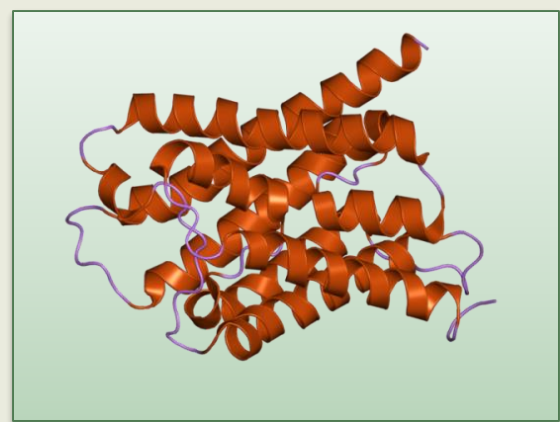
Сметан за монофазен синдром, подтип на мултипла склероза (МС) кој го чинат истовремени билатерален оптички неврит и трансверзален миелит.

Денес препознаен како типично релапсирачко, понекогаш монофазно заболување, со клинички лабораториски и неуроимиџинг карактеристики кои се разликуваат од тие кај МС.

1. Wingerchuk, D.M.; Hogancamp, W.F.; O'Brien, P.C.; Weinshenker, B.G. Neurology 1999, 53, 1107. 2. Wingerchuk, D.M.; Lennon, V.A.; Lucchinetti, C.F.; Pittock, S.J.; Weinshenker, B.G. Lancet Neurol. 2007, 6, 805–815. 3. Wingerchuk, D.M.; Lennon, V.A.; Pittock, S.J.; Lucchinetti, C.F.; Weinshenker, B.G. Neurology 2006, 66, 1485–1489. 4. Jarius, S.; Wildemann, B. J. Neuroinflamm. 2013, 10, 1–12.

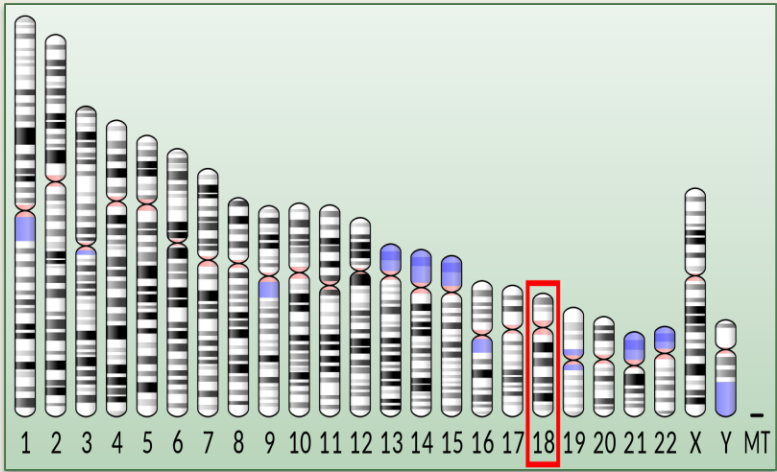
2004 год. Lennon и Wingerchuk - neuromyelitis optica IgG (NMO-IgG), специфично маркер антитело кое го диференцира NMO од MC¹- автоимунa астроцитопатија, не примарно демиелинизирачка болест

2005 год. Lennon et al. - NMO-IgG селективно се врзува за аквапорин 4 (AQP4) каналите за вода² - регулаторна функција-одржување на хомеостазата на вода, невроинфламација



Аквапорин-4 мономерите се состојат од шест спирални, трансмембрански домени и два кратки спирални сегменти лоцирани околу водената пора
2 изоформи M1 и M23 -најзастапена во ЦНС ^{3,4}

Генот за AQP4 е лоциран на хромозомот 18⁵



1. Lennon, V.A.; Wingerchuk, D.M.; Kryzer, T.J.; Pittock, S.J.; Lucchinetti, C.F.; Fujihara, K.; Nakashima, I.; Weinshenker, B.G. Lancet **2004**, **364**, 2106–2112.
2. Lennon, V.A.; Kryzer, T.J.; Pittock, S.J.; Verkman, A.S.; Hinson, S.R. J. Exp. Med. **2005**, **202**, 473–477. 3. Papadopoulos, M.C.; Verkman, A.S. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. Lancet Neurol. **2012**, **11**, 535–544. 4. Ho, J.D.; Yeh, R.; Sandstrom, A.; Chorny, I.; Harries, W.E.; Robbins, R.A.; Miercke, L.J.; Stroud, R.M. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **2009**, **106**, 7437–7442. 5. Ribatti, D ; Nico, B AQP4 (aquaporin 4) Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2013;17(6):367-370.

Епидемиологија

- Глобално распространето заболување¹
- Преваленца-глобална 0.05-13 /100,000 жители^{1,2}
- Почеста кај жените (однос 9:1 жени:мажи)³
- Кај најголем дел од пациентите започнува помеѓу 30-40 год. возраст⁴⁻⁶
- Но, може да се јави и >50 год. возраст , и кај повозрасни, но и во детска возраст ^{3,5,6}

Спорадично заболување, но кај 3% има повеќе заболени во семејството

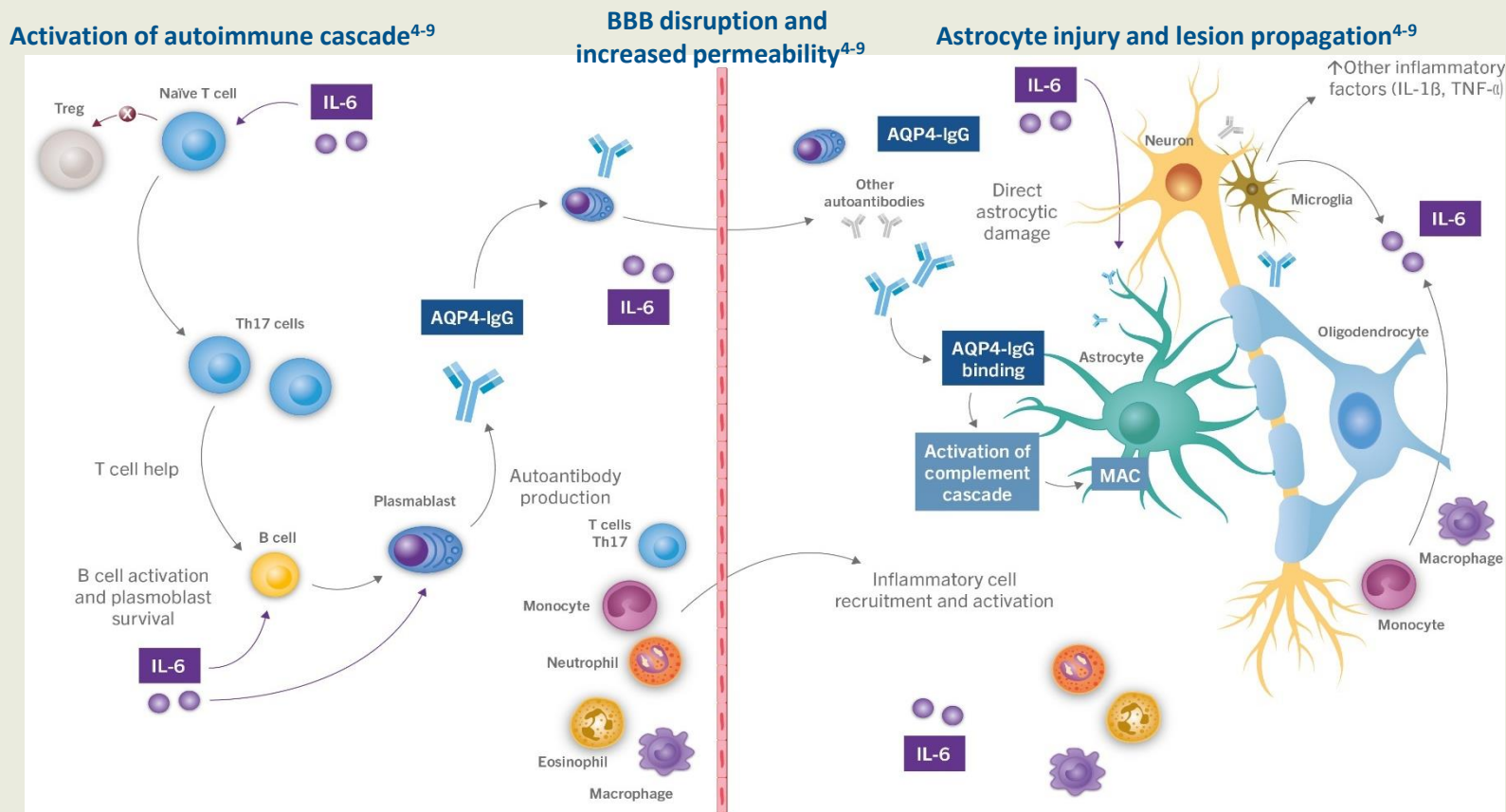
HLA повисок ризик за болеста:

DRB1*0301 за бела раса,
DPB1*0501 за Азијати

1. Etemadifar M, et al. *Mult Scler Int* 2015;2015:174720; 2. Flanagan EP, et al. *Ann Neurol* 2016;79:775-783; 3. Wingerchuk DM, et al. *Lancet Neurol* 2007;6:805-815; 4. Merle H, et al. *Ophthalmology* 2007;114:810-815; 5. Asgari N, et al. *Neurology* 2011;76:1589-1595; 6. Pandit L, et al. *Mult Scler* 2015;21(7):845-853;

AQP4-IgG - дел од патофизиологијата на NMOSD

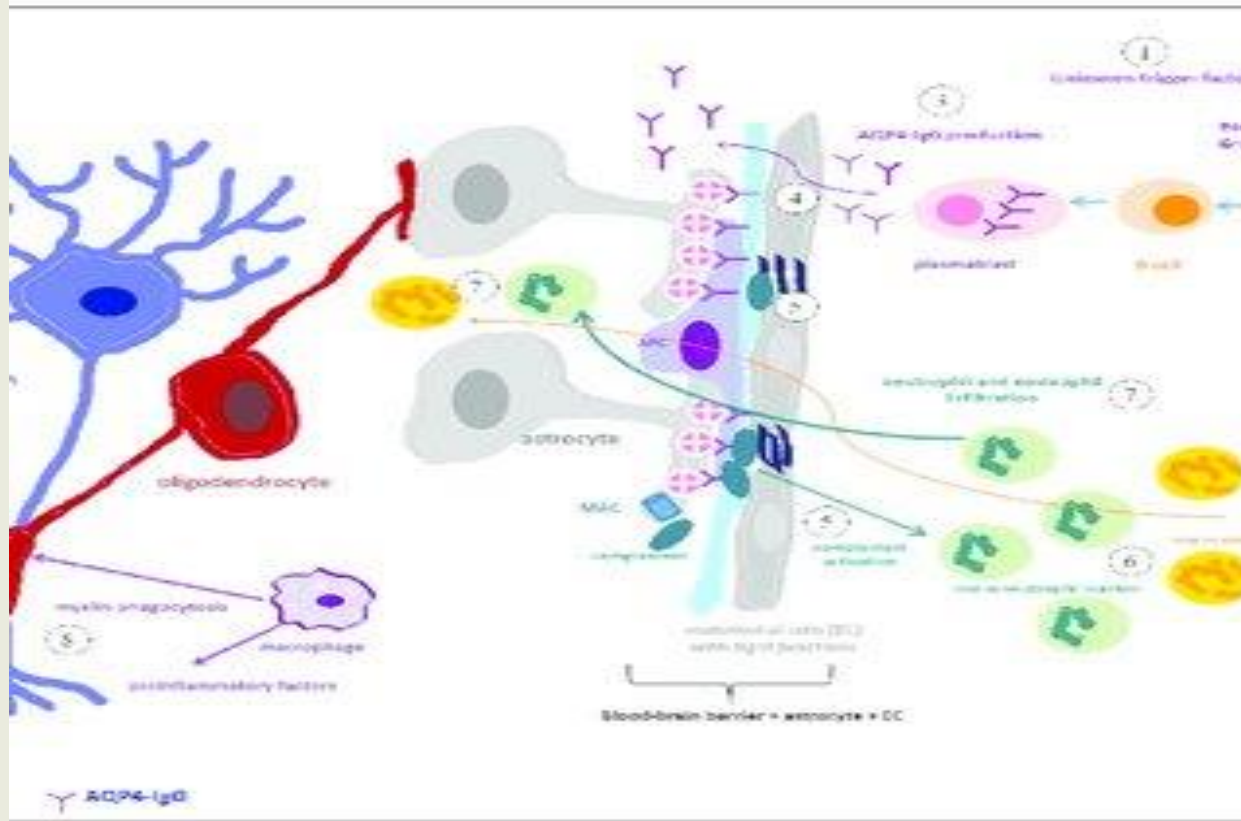
While the precise inflammatory cascade involved in NMOSD is still uncertain, IL-6, B cells and complement are all considered to be involved¹⁻³



AQP4, aquaporin-4; BBB, blood-brain barrier; IL-6, interleukin; IgG, immunoglobulin G; MAC, membrane attack complex; TNF, tumor necrosis factor.

References: 1. Lennon VA, et al. *Lancet*. 2004;364:2106-2112. 2. Wingerchuk DM, et al. *Neurology*. 2015;85:177-189. 3. Jarius S, et al. *Clin Exp Immunol*. 2014;175:425-38. 4. Kimura K, et al. *Eur J Immunol*. 2010;40:1830-1835. 5. Chihara N, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:3701-3706. 6. Takeshita Y, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4:e311. 7. Obermeier B, et al. *Nat Med*. 2013;19:1584-1596. 8. Uzawa A, et al. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2013;4:167-172. 9. Rothhammer V, et al. *Semin Immunopathol*. 2015;37:625-638.

Имунопатогенеза



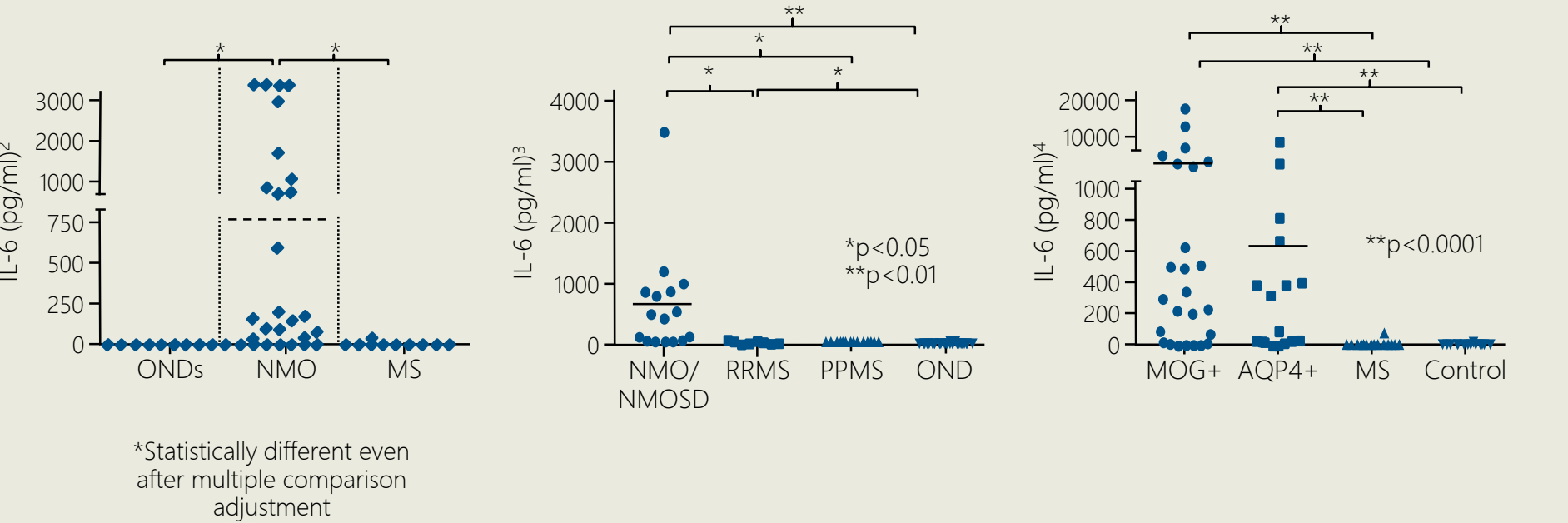
Имунопатогенеза на NMO: 1. непознат примарен имунизирачки настан; 2. улога на T-ly во пад на толеранцијата и регрутирање на други леукоцити; 3. плазмабластите продуцираат AQP4-IgG, кои влегуваат во ЦНС преку 4. ендотелијална трансцитоза во подрачјата на зголемена пропустливост на ХЛБ и селективно се врзуваат за aquaporin-4 (AQP4); активација на комплементот, предизвикува комплемент зависна цитотоксичност и последователно умирање на астроцитите; 6. неутрофилите и еозинофилите се зголемуваат на периферијата со нивна последователна инфилтрација во ЦНС 7. инфилтрација на неутрофили и еозинофили 8. секундарна демиелинизација предизвикана од, меѓу другото, фагоцитоза на миелинот, и случајно, попатно оштетување од проинфламаторни фактори.

APC: antigen presenting cell; MAC: the membrane attack complex.

Нивото на **IL-6** е повисоко кај NMOSD отколку кај MC и другите не-инфламаторни невролошки заболувања

нивото на IL-6 во серумите на здрави индивидуи е ниско (~1-10 pg/ml);

при инфекции, воспалителни или малигни заболувања, нивото на IL-6 може да достигне до ~>1000 pg/ml¹



MOG +, myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G positive; OND(s), (other) non-inflammatory neurological disorders/diseases; PPMS, primary progressive multiple sclerosis; RRMS, relapsing remitting multiple sclerosis
1. Baran P, et al. *J Biol Chem* 2018;293(18):6762-6775; 2. Uzawa A, et al. *Mult Scler* 2010;16:1443-1452; 3. Matsushita T, et al. *PLoS One* 2013;8:e61835; 4. Kaneko J, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018. doi: 10.1136/jnnp-2018-317969.

Клиничка манифестација и симптоми

Најчесто: интензивен оптички неврит и/или екстензивен лонгитудинален трансверзален миелит ^{1,2}

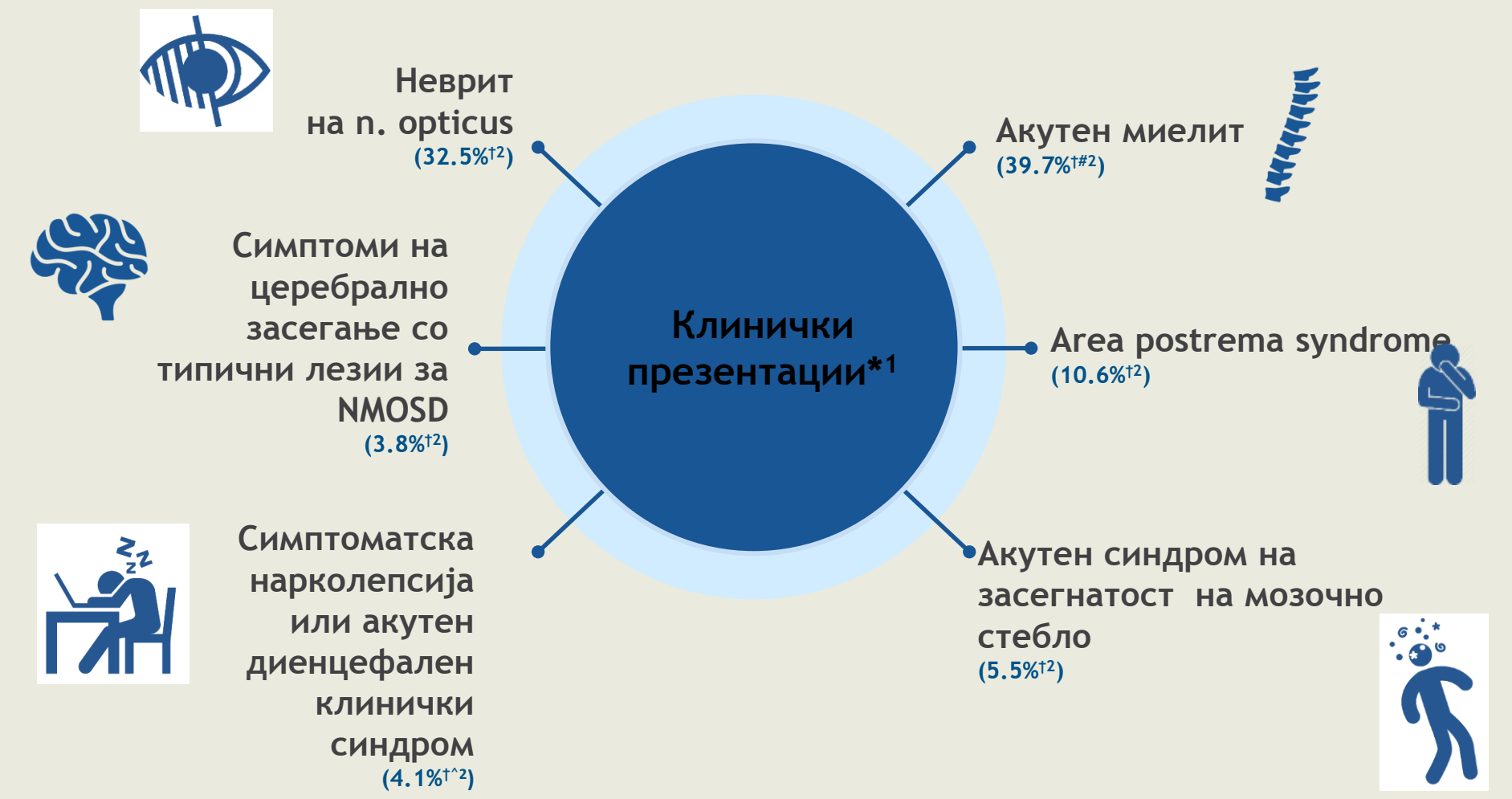
Онеспособувачки симптоми-намалување или губиток на видот, нарушена подвижност, болка, слабост, инконтинентност

Засегната функционалност и значително намалување на квалитетот на живот^{3,4}

Тек на болеста

- Најчесто се јавува со епизоди - кај 80-90%;
- онеспособеноста се кумулира со секој издвоен релапс^{1,3,5}

Дијагнозата се поставува врз основа на присуството на барем еден од 6 главните NMOSD клинички карактеристики



*Based on diagnostic criteria from the International Panel for NMO Diagnosis (IPND)
†Study retrospectively evaluated 292 Chinese AQP4-IgG-positive patients diagnosed with NMO/NMOSD based on the 2006 NMO and 2015 NMOSD diagnostic criteria.
^With NMOSD-typical diencephalic MRI lesions; #As transverse myelitis.
1. Wingerchuk DM, et al. *Neurology* 2015;85:177-189; 2. Long Y, et al. *Front Neurol* 2017;28;8:62.

Антителата кон аквапорин 4-AQP4 се специфичен маркер за NMOSD

73% (33/54) од пациентите¹ имаат серумски антитела кон AQP4-IgG, кој е високо специфичен за клиничка дијагноза на NMOSD^{1,2}

Дг според серопозитивен серум за AQP4-IgG

- ≥1 главна клиничка карактеристика[†]
- Позитивен тест за AQP4-IgG
- Исклучување на алтернативни дијагнози

Тестирањето на биомаркерот аквапорин 4-AQP4 рутински не се применува доколку не постои основано сомнение за NMOSD

Дг според серонегативен* серум за AQP4-IgG

- ≥2 од главните клинички карактеристики[†] како резултат на ≥1 клиничка атака и исполнување на следните услови:
 - ≥1 главна клиничка карактеристика мора да биде оптички неврит (ON), акутен миелит со лонгитудинален екстензивен трансверзален миелит (LETM) или area postrema syndrome
 - Дисеминација во простор (≥2 различни главни клинички карактеристики)
 - Исполнување на дополните МРИ услови
- Негативен тест за AQP4-IgG
- Исклучена алтернативна дијагноза

*Or unknown AQP4-IgG status
[†]Six core clinical characteristics of NMOSD have been defined: optic neuritis, acute myelitis, area postrema syndrome, acute brainstem syndrome, symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome, symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical brain lesions
AQP4, aquaporin-4; IgG, immunoglobulin G; LETM, longitudinally extensive transverse myelitis lesions; NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorder; ON, optic neuritis.
1. Lennon VA, et al. Lancet 2004;364:2106–2112; 2. Wingerchuk DM, et al. Neurology 2015;85:177–189.

NMO spectrum disorder

NMOsd AQP4-IgG (+)

- (1) ≥ 1 core clinical syndrome
- (2) seropositivity for AQP4-IgG (CBA recommended)
- (3) exclusion of other diagnostic alternatives

NMOsd AQP4-IgG (-)

- (1) ≥ 2 core clinical syndromes (a-f), resulting from ≥ 1 clinical attack fulfilling all the following criteria:
 - (a) at least one of the three: ON, acute myelitis with LETM, area postrema syndrome
 - (b) dissemination in space (≥ 2 different core clinical syndromes)
 - (c) MRI supporting requirements for specific syndromes
- (2) AQP4-IgG negativity or testing unavailable
- (3) exclusion of other diagnostic alternatives

Core clinical syndromes:

- (a) optic neuritis
- (b) acute myelitis
- (c) area postrema syndrome
- (d) acute brain stem syndrome
- (e) symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOsd-typical diencephalic MRI lesions
- (f) symptomatic cerebral syndrome with NMOsd-typical brain lesions

a,b,c- most common; d,e,f- less common

Supporting MRI requirements for AQP4-IgG (-) cases:

- (1) Acute ON: brain MRI normal or nonspecific white matter lesions OR T2-hyperintense or T1-Gd (+) lesions in the optic nerve extending $> \frac{1}{2}$ optic nerve length or including optic chiasm
- (2) Acute myelitis: attack-associated LETM on spinal cord MRI OR ≥ 3 contiguous segments of focal cord atrophy in cases with prior history of myelitis
- (3) Area postrema syndrome: dorsal medulla/area postrema MRI lesion
- (4) Acute brain stem syndrome: peri-ependymal brain-stem lesions

Abbreviations: NMOsd – neuromyelitis optica spectrum disorder; AQP4-IgG aquaporin 4 immunoglobulin G; CBA – cell-based assay; ON – optic neuritis; LETM – longitudinally extensive transverse myelitis; MRI – magnetic resonance imaging; Gd (+) – gadolinium enhancing

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

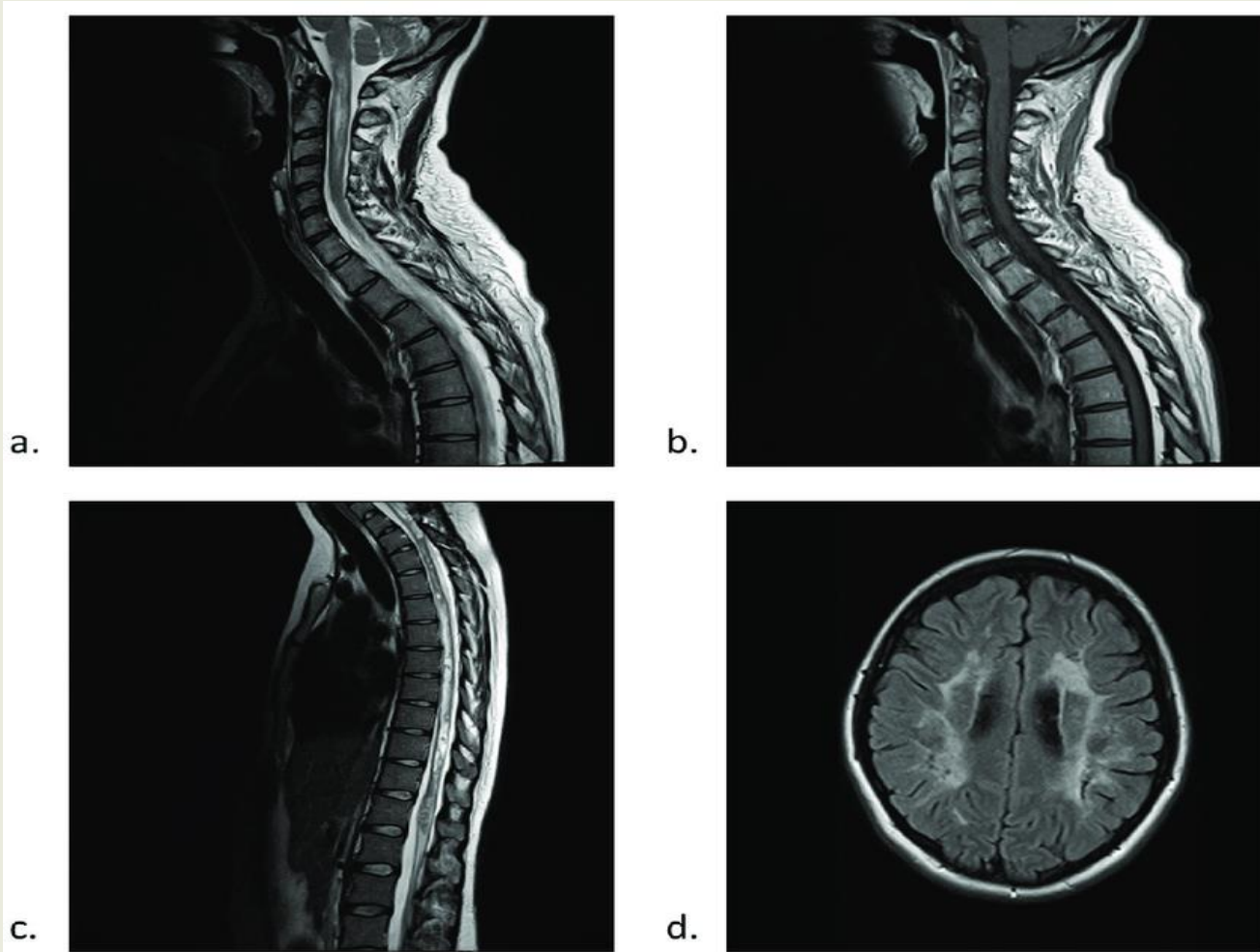
1. Optic neuritis
2. Acute myelitis
3. Area postrema syndrome: episode of otherwise unexplained hiccups or nausea and vomiting
4. Acute brainstem syndrome
5. Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions (figure 3)
6. Symptomatic cerebral syndrome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

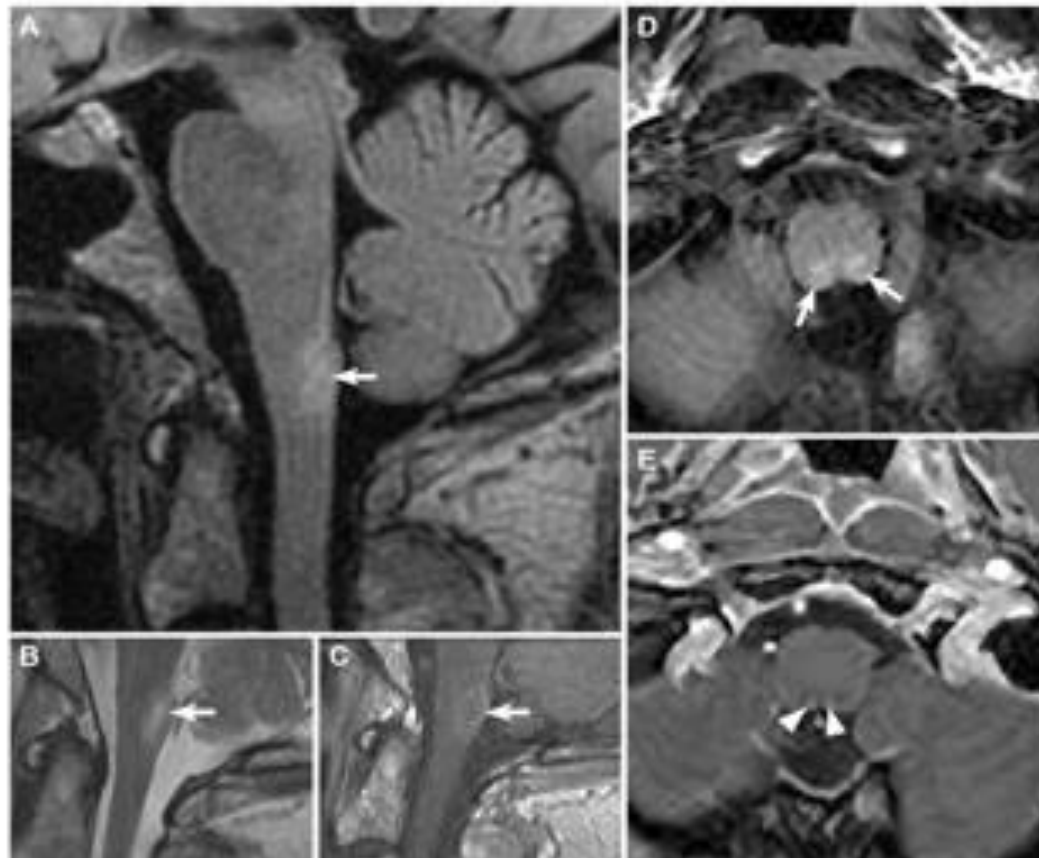
Abrs: AQP4 5 aquaporin-4; IgG 5 immunoglobulin G; LETM 5 longitudinally extensive transverse myelitis lesions; NMOSD 5 neuromyelitis optica spectrum disorders. a See table 2 and text discussion on serologic considerations for recommendations regarding interpretation of clinical and serologic testing.



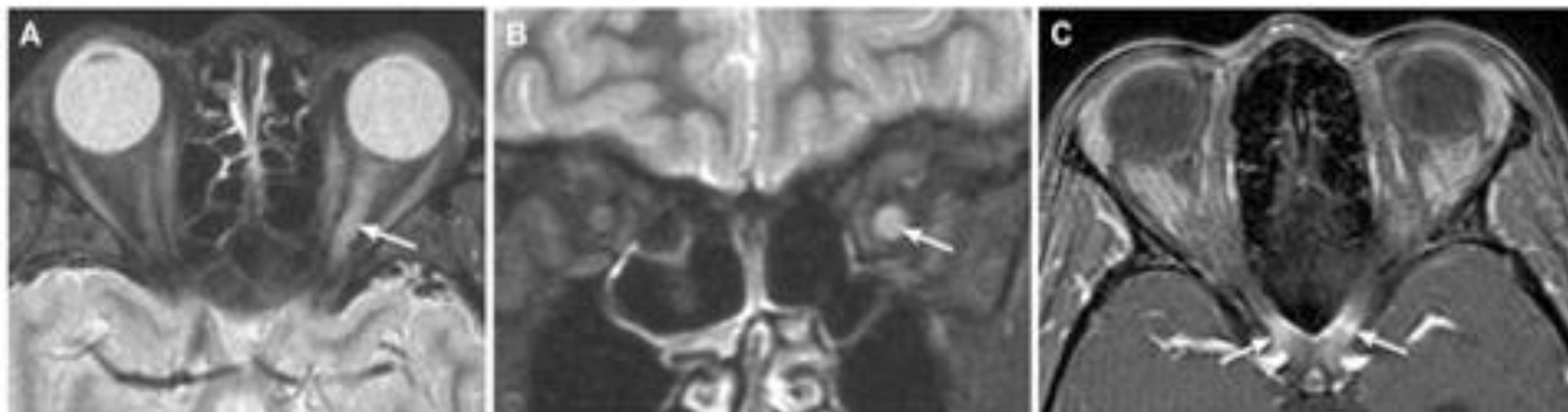
Неврорадиолошки наод кај NMOsd: (a,b) МРИ на цервикална мед. спиналис кај 51 год. жена со magnetic AQP4-IgG (+) NMOsd; а) лонгитудинални екстензивни T2 хиперинтензивни лезии во мозочно стебло б) соодветни T1 хипоинтензитети, кои представуваат фокална атрофија на мед. спиналис; (c, d) лезии на МРИ на торакална мед. спиналис и на мозок кај 20 год. жена со AQP4-IgG (+) со NMOsd; (c) скоро комплетно засегање на мед. спиналис централно лонгитудинално торакална мед.спиналис; (d) мозочни лезии на FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) снимки кои не ги исполнуваат дг. Критериуми за МС.¹

Images from the collection of Department of Neurology, Poznan University of Medical Sciences.¹

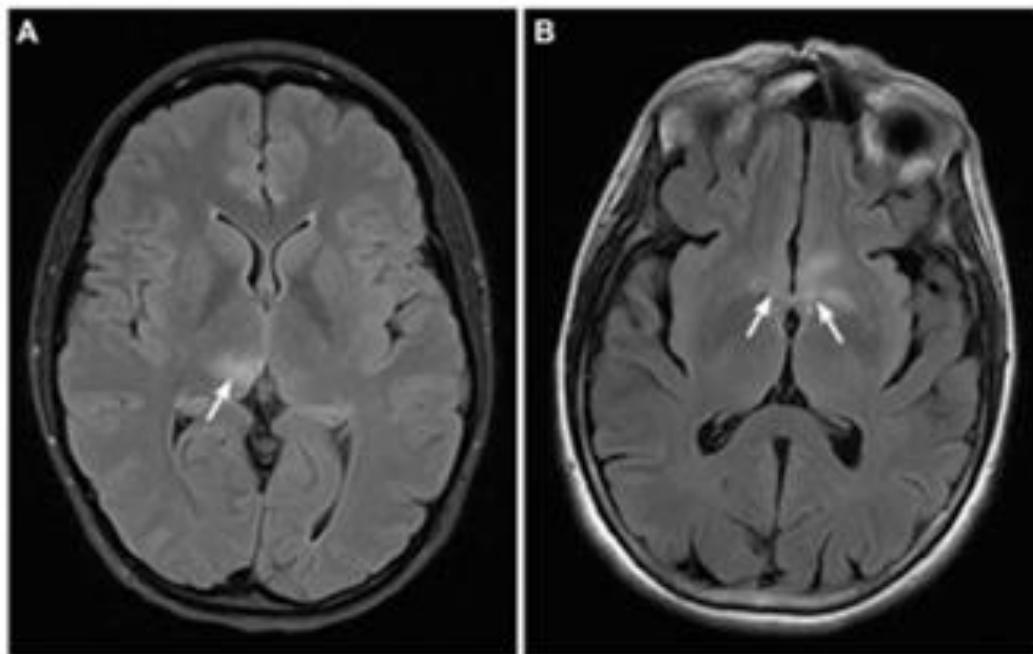
Area Postrema/Dorsal Medulla MRI Lesions



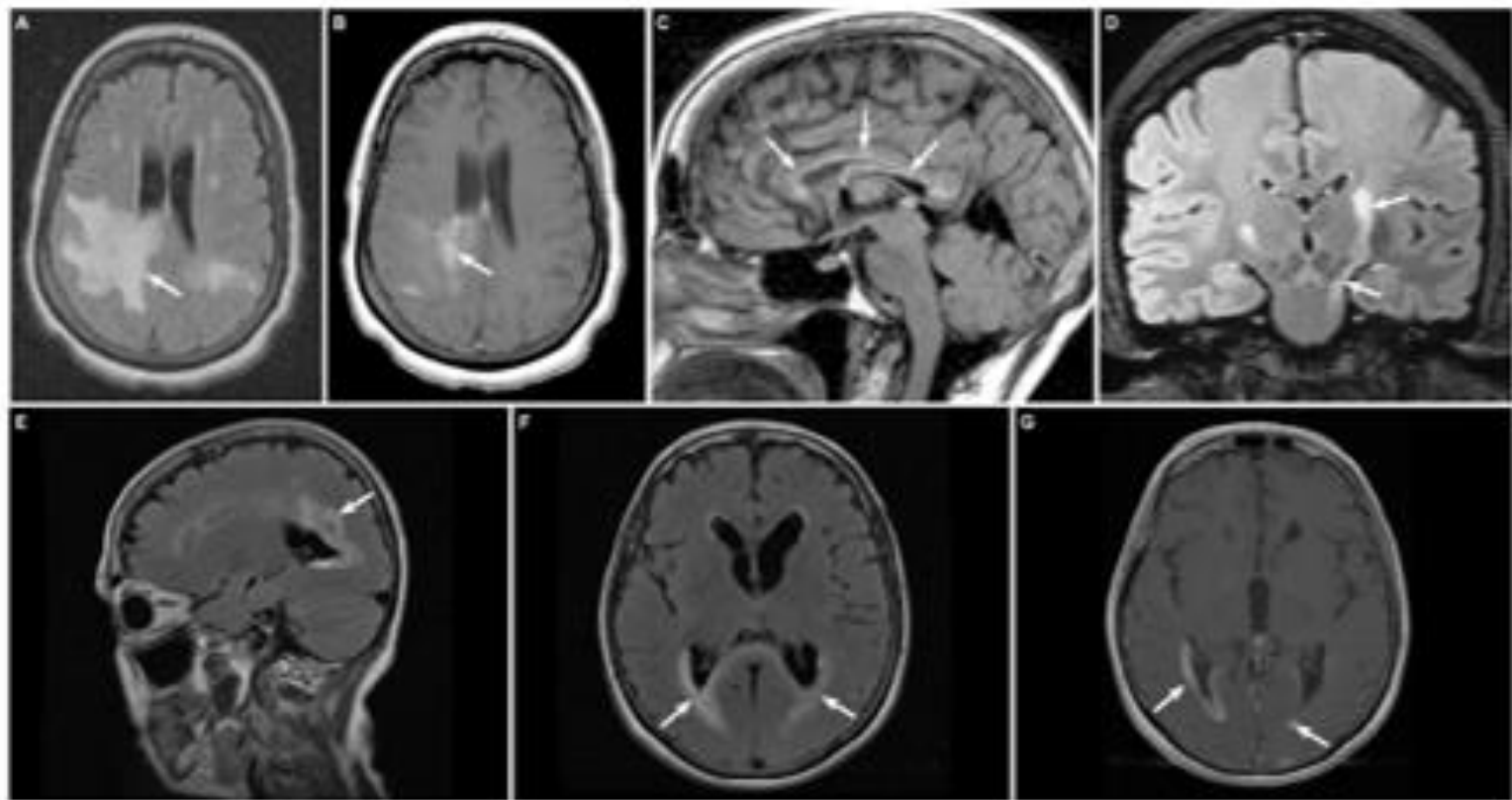
ON and Spinal Cord MRI Lesions



Diencephalic MRI Lesions



Cerebral MRI Lesions



Диференцијална дијагноза

Различни невролошки заболувања-воспалителни, инфективни, малигни, васкуларни и хередитарни, можат да наликуваат на различните фенотипови на NMOSD.

- разлика од NMOSD во патофизиологијата и лекувањето,
 - рана диференцијална дијагноза, и
 - соодветен индивидуализиран третман влијаат на исходот
-
- мултипла склероза
 - акутен дисеминирачки енцефаломиелит
 - идиопатски акутен трансверзален миелит
 - идиопатски оптички неврит
 - воспалителни болести асоцирани со антитела кон MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein)
 - саркоидоза
 - засегање на ЦНС при системски автоимуни болести
 - ЦНС лимфом
 - невролошки манифестации на Behçet-ова болест
 - спинална дурална артериовенска фистула (SDAVF)
 - неуросифилис
 - Leber-ова хередитарна оптичка невропатија

NMOSD има клинички и радиолошки карактеристики кои се разликуваат од МС

Карактеристики	NMOSD ^{1,2}	Мултипла склероза ¹
Популација	Слична глобална преваленца ³	Позастапена меѓу популацијата во Европа и Сев. Америка ³
Просечна возраст на почетокот	~39 години	~29 години
Примарно засегнати делови од ЦНС	N. opticus (neuritis n. optici) и med. spinalis (myelitis transversalis)	цел ЦНС/сите делови на ЦНС ????
Лезии во medulla spinalis	≥3 сегменти	Краток сегмент
Биомаркер	~75% AQP4-IgG позитивни	Нема специфични биомаркери
Тек на болест	80-90% релапсирачки тек	~85% релапсирачко-ремитентен тек
Интензитет на релапси	Интензивни , повторувани акутни инфламаторни атаки	Благи и издвоени/одделени атаки???
Акумулација на онеспособеност/инвалидитет	Релапси	Релапси и независно од релапси

Заеднички карактеристики¹

Доминација на женски пол (особено NMOSD)

Релапсирачки тек на болеста

Симптомите како моторна слабост, сензорни нарушувања, сфинктерна дисфункција

1. Wingerchuk DM, et al. *Lancet Neurol* 2007;6:805-815; 2. Wingerchuk DM, et al. *Neurology* 2015;85:177-189; 3. Mori M, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:667-668.

НМО и други автоимуни заболувања

1/3 од болните со НМО има и друго автоимуно заболување:

- системски лупус еритематозус (SLE) и
- Sjogren-ов синдром^{1,2}

- хипотироидизам,
- перинициозна анемија,
- автоимуна тромбоцитопенична пурпура,
- примарен склерозиращки холангити,
- улцерозен колит

IPND - пруството на SLE, SS или MG, кај пациентите со НМО, не само што е типично, туку се смета и за поткрепа на дијагнозата на NMOsd³.

Pittock и Lennon⁴ укажуваат на **корелација помеѓу серопозитивноста за AQP4-IgG и малигни заболувања;**

93% од случајно откриени позитивни на AQP4-IgG во тек на дијагностиката кај паранеопластични синдроми, имаат симптоми и знаци на NMOsd и **27%** имаат коегзистирачка неоплазма: дојка, бели дробови, тимус, малигном на утерус или овариуми, Б кл. лимфом и моноклонална гамапатија .

1. Wingerchuk DM. et al; Neurology **1999**, **53**, **1107**. 2. Wingerchuk DM. et al. Neurol. **2010**, **16**, **105–121**. 3. Wingerchuk DM. et al. Neurology **2015**, **85**, **177–189**. 4. Pittock, S.J.; Lennon, V.A. Arch. Neurol. **2008**, **65**, 629–632.

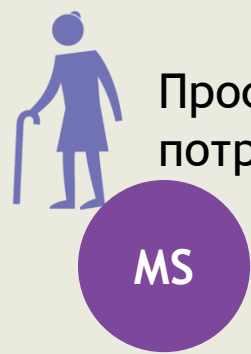
Прогноза



Издвоените релапси на NMOSD можат да предизвикаат трајно невролошко оштетување и онеспособеност/инвалидитет

Повеќето од пациентите достигнуваат кумулиран инвалидитет како последица на честите и интензивни атаки на болеста ^{1,2}; прогресивен монофазен тек на болеста е редок^{1,2}

Во тек на 5 години, 50% од пациентите со NMOSD имаат потреба од инвалидска количка, и 62% од нив се со значително оштетен или изгубен вид³



Просечно поминуваат 15+ години од дијагнозата до потребата од поддршка при движење кај MS ⁴

1. Wingerchuk DM, et al. *Neurology* 1999;53:1107-1114; 2. Wingerchuk DM, et al. *Lancet Neurol* 2007;6:805-815; 3.Kessler RA, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e269. 4. Tremlett H, et al. *Neurology* 2010;74(24):2004-15.

Лекување

Treatment	Typical dose	Mode of action
For acute attack		
Methylprednisolone	1000 mg daily for 3-6 days	Multiple
Plasma exchange	5-7 cycles	Depletion of circulating AQP4 IgG and cytokines
Cyclophosphamide	2 g daily for 4 days	Inhibition of mitosis
Relapse prevention		
Prednisolone	1-2 mg/ kg per day	Multiple
Azathioprine	2.5-3.0 mg/ kg per day	Blocks synthesis of adenine and guanine
Mycophenolate	750-3000 mg per day	Inhibits inosine monophosphate dehydrogenase, primarily the type II isoform found in T cells and B cells
Mitoxantrone	Initiation: 12 mg/m ² monthly for 3-6 months, maintenance with 6-12 mg/m ² every 3 months; maximum cumulative dose of 120 mg/m ²	Intercalates DNA, inhibits mitosis
Rituximab	For example, 1 g at day 1 and day 14, repeat every 6 months (optional: monitoring of CD19 counts)	Anti-CD20, B-cell depletion
Methotrexate	7.5-25 mg once weekly	Folic acid antagonist
Cyclosporine A	2-5 mg/kg daily	Inhibits T cells

Лекување

Treatment of acute relapse

Intravenous methylprednisolone (1 g daily for 3-5 days) followed by continuation with oral steroid

Plasma exchange (in patients who do not or poorly respond to methylprednisolone) - 5 cycles, each removing a total of 1.0-1.5 volumes of circulating plasma.

Treatment of relapse prevention

First-line therapy

Azathioprine or rituximab*

Second-line therapy

Mycophenolate mofetil, mitoxantrone, methotrexate

Third-line therapy

Combination therapy

Oral steroid plus cyclosporin A or methotrexate or azathioprine

Immunosuppression plus intermittent plasma exchange

Rituximab with methotrexate or intravenous immunoglobulins

Newer agents

Eculizumab, tocilizumab, etc.

*Rituximab is preferred for patients with severe disease onset who are at high risk for relapse, and when there is failure to prevent relapse with other agents

Тековни и завршени клинички испитувања во NMOSD

Phase	Drug(s)	Trial Number	Trial name	Enrollment	Trial status	Study completion date
Phase 2 / 3 ¹	Azathioprine; Rituximab	NCT03002038	Comparison of Clinical Effects of Azathioprine and Rituximab NMO-SD Patients	76	Completed	December 2016
Phase 2/3 ²	Inebilizumab (MEDI-551)	NCT02200770	A Double-masked, Placebo-controlled Study With Open Label Period to Evaluate MEDI551 in Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders	252	Recruiting	May 2023
Phase 3 ³	Eculizumab	NCT01892345	A Double Blind Trial To Evaluate The Safety And Efficacy Of Eculizumab In Relapsing NMO Patients (PREVENT Study)	132	Recruiting	December 2017
Phase 3 ⁴	Eculizumab	NCT02003144	An Open Label Extension Trial of Eculizumab in Relapsing NMO Patients	132	Enrolling by invitation	December 2018
Phase 3 ⁵	Satralizumab (SA237)	NCT02073279	Efficacy and Safety Study as Monotherapy of SA237 to Treat NMO and NMOSD	95	Recruiting	March 2019
Phase 3 ⁶	Satralizumab (SA237)	NCT02028884	Efficacy and Safety Study as Add-on Therapy of SA237 to Treat NMO and NMOSD	70	Recruiting	June 2020

NMO, neuromyelitis optica; NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorder; NMO-SD, neuromyelitis optica spectrum disorder

1. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03002038. Accessed September 2017; 2. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02200770. Accessed September 2017;

3. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01892345. Accessed September 2017; 4. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02003144. Accessed September 2017;

5. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073279. Accessed September 2017; 6. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02028884. Accessed September 2017.

ХИВ-невролошки манифестации

Научен сор. др. Николина Тановска
предавања за специјализанти невролози, април 2020 год.

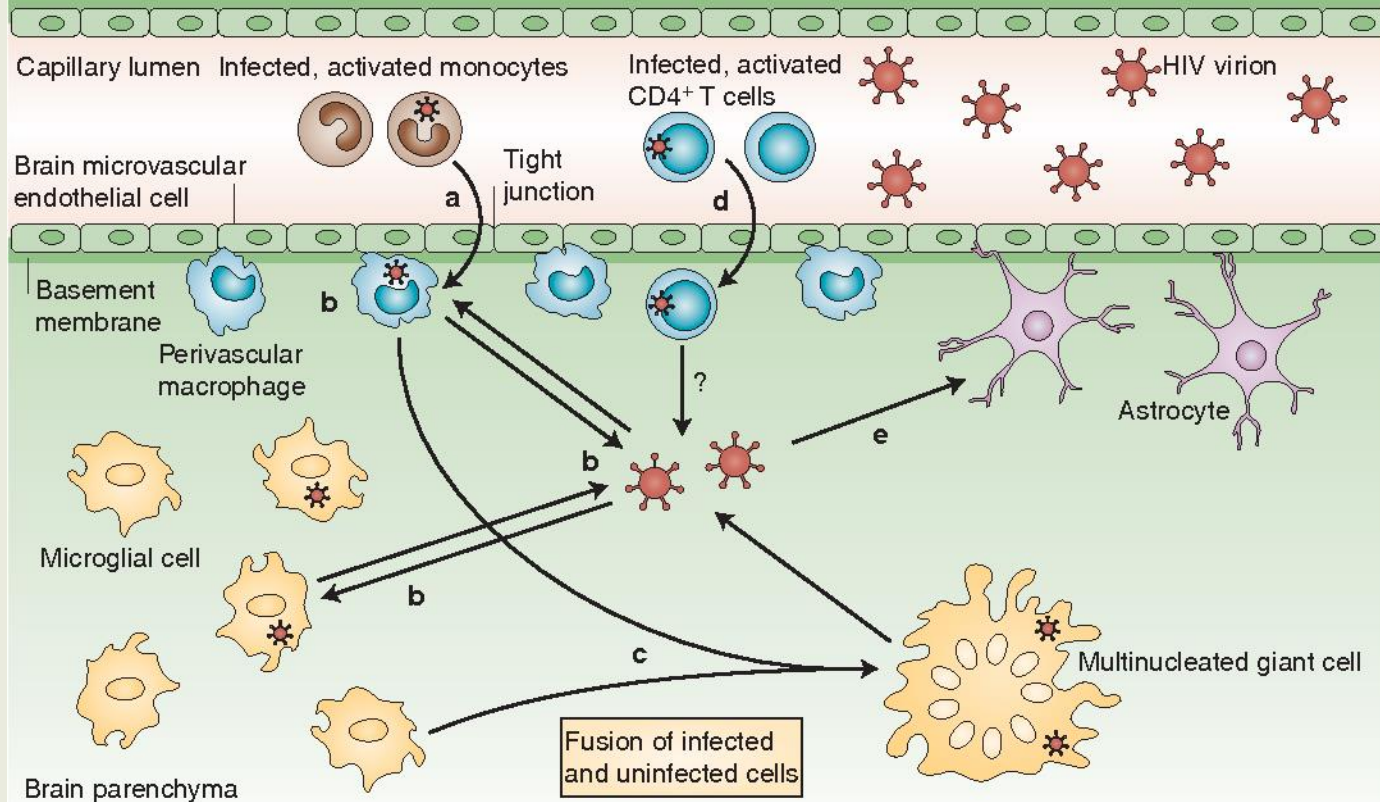
ХИВ е невротропен вирус кој продира во ЦНС во раната фаза на инфекцијата.^{1,2} Над 60% од болните со АИДС покажуваат невролошки манифестации, Во ерата пред употребата на високо активна антиретровирална терапија (HAART), невролошка болест како прва манифестација на симптоматска ХИВ инфекција кај 10-20% од пациентите.^{3,4}

Вирусот поминува низ интактната ХЛБ, и се култивира во мозокот, нервите и ликворот во сите стадиуми на болеста.^{5,6}

Вирусот ги инфицира клетките кои потекнуваат од моноцитите и макрофагите, имплицирајќи дека индиректните ефекти на активацијата на макрофагите се причина за оштетувањето на нервниот систем при ХИВ инфекција. Иако ХИВ инфекцијата според претходните сфаќања не ги афектира директно астроцитите или олигодендроцитите, сè повеќе преовладува мислењето дека ХИВ ги инфицира, афектира и овие клетки.^{2,7,8}

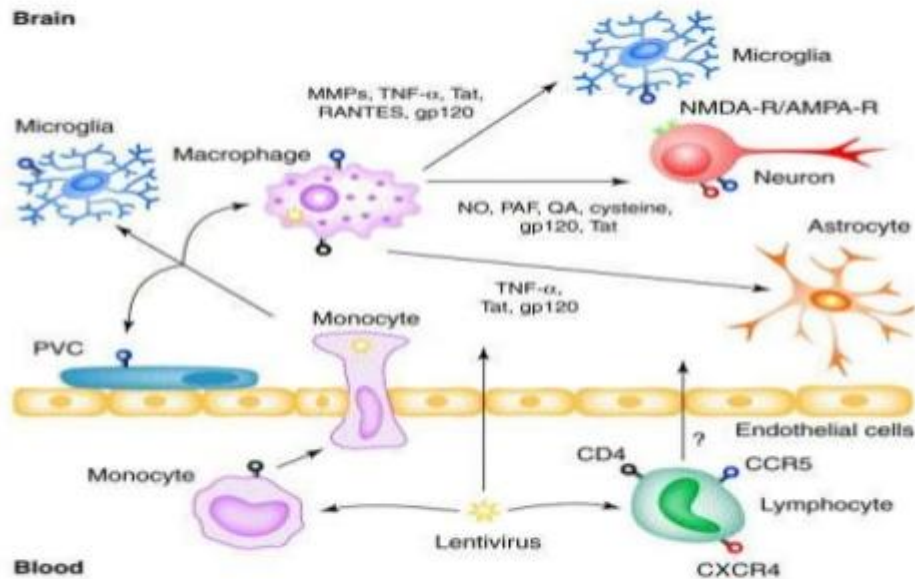
Невролошките компликации потекнуваат од самата ХИВ инфекција, заради секундарни опортунистички инфекции и неоплазми, и поврзани со лекувањето-компликации од лекувањето.

1. Gray F, Scaravilli F, Everall I, et al. Brain Pathol 1996;6 (1):1–15. 2. An SF, Giometto B, Scaravilli F. Ann Neurol 1996;40(4):611–617. 3. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML. J Neurosurg 1985;62(4): 475–495. 4. de la Monte SM, Ho DD, Schooley RT, Hirsch MS, Richardson EP Jr. Neurology 1987;37(4):562–569. 5. Chiodi F, Keys B, Albert J, et al. J Clin Microbiol 1992;30(7):1768–1771. 6. Garcia F, Plana M, Vidal C, et al. AIDS 1999; 13(11):F79–F86. 7. Saito Y, Sharer LR, Epstein LG, et al. Neurology 1994;44(3 pt 1):474–481. 8. Tornatore C, Chandra R, Berger JR, Major EO. Neurology 1994;44 (3 pt 1):481–487.

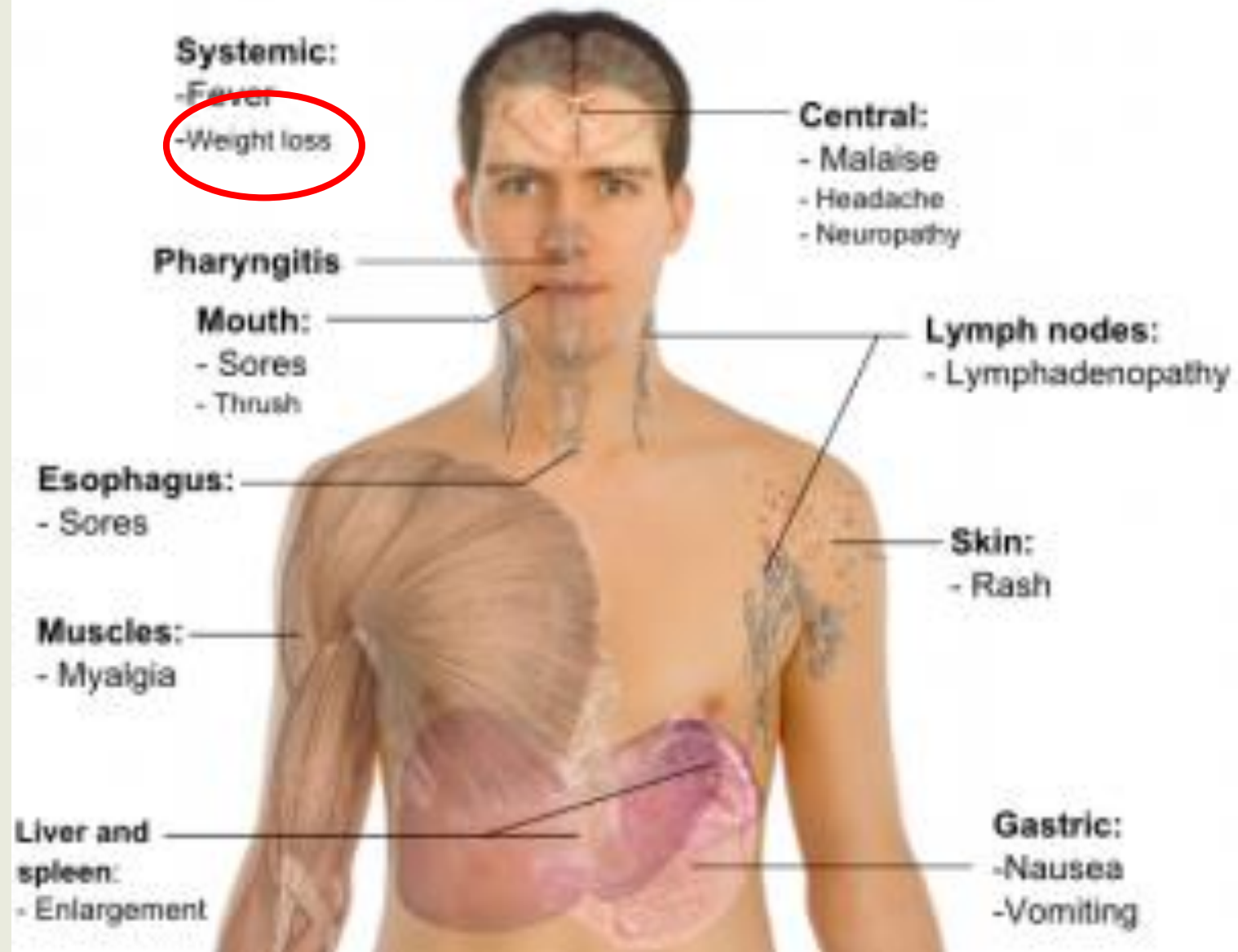


Модел на ХИВ инвазија и инфекција на ЦНС а) ХИВ-инфицирани моноцити од активан фенотип може да го транспортираат вирусот во нервниот систем со миграција преку ХЕБ. b) Се чини дека инфицираните моноцити се диференцираат во макрофаги на периваскуларното ткиво и продолжуваат со продукција на ХИВ во рамките на ЦНС. Оваа инфекција од макрофагите и репликација овозможува ослободување на слободни вируси и може да ја олесни инфекцијата на микроглијалните клетки. c) Фузионирањето од клетка на клетка опфаќа клетки кои имаат CD4 и ХИВ ко-рецептори што доведува до формирање на повеќејадрени гигантски клетки, кои се патолошко обележје на ХИВ инфекцијата во мозокот. d) Инфицираните CD4⁺ Т лимфоцитите, може да послужат како пат за влез на ХИВ во мозокот. Има различни мислења во врска со релативниот придонес на CD4⁺ Т лимфоцитите наспроти моноцитите/макрофагите во иницирање и одржување на ХИВ инфекција во рамките на ЦНС. e) Иако астроцитите можат да бидат инфицирани со ХИВ и, да придонесат со ХИВ поврзано мозочно заболување преку механизми на астроглиоза предизвикани од хемокините и цитокините од окружувањето, се смета дека инфекцијата на астроцитите не ја поддржува постојаната репликација на вирусот во ЦНС.

HOW DOES HIV AFFECT THE NERVOUS SYSTEM?



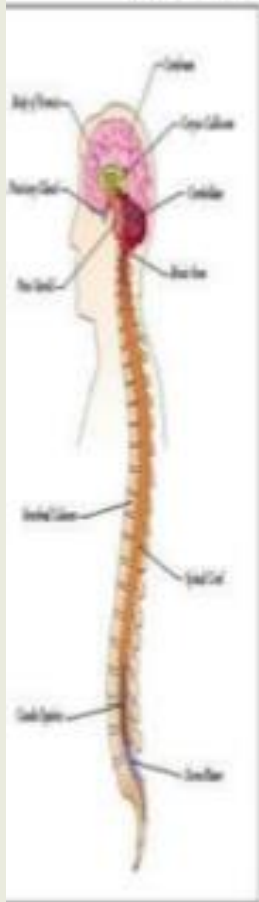
Main symptoms of Acute HIV infection



CLASSIFICATION OF NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF HIV

HIV can involve disorders of both the CNS and PNS.

Classification based on the neuroanatomical localization and clinical syndromes associated -



➤BRAIN

- Dementia
- Space occupying lesions
- Encephalitis
- Stroke like syndromes

➤MENINGES

- Meningitis

➤SPINAL CORD

- Myelopathy
- Radiculopathy

➤PERIPHERAL NERVES

- Peripheral Neuropathy
- Inflammatory Demyelinating Polyneuropathies
- Toxic Neuropathy

➤MUSCLE

- Polymyositis, Pyomyositis
- HIV associated Wasting Syndrome

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS



- Seen in 40 – 60 % patients
- Neurologic disorders :

- **OPPORTUNISTIC INFECTIONS**

- Toxoplasmosis
- Cryptococcosis
- Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
- Cytomegalovirus
- Syphilis
- Mycobacterium Tuberculosis
- HTLV-I infection

- **NEOPLASMS**

- Primary CNS Lymphoma
- Kaposi's sarcoma

- **RESULT OF HIV-1 INFECTION**

- Aseptic meningitis
- AIDS dementia complex

- **MYELOPATHY**

- Vacuolar myelopathy
- Pure sensory ataxia
- Paresthesia / dysesthesia

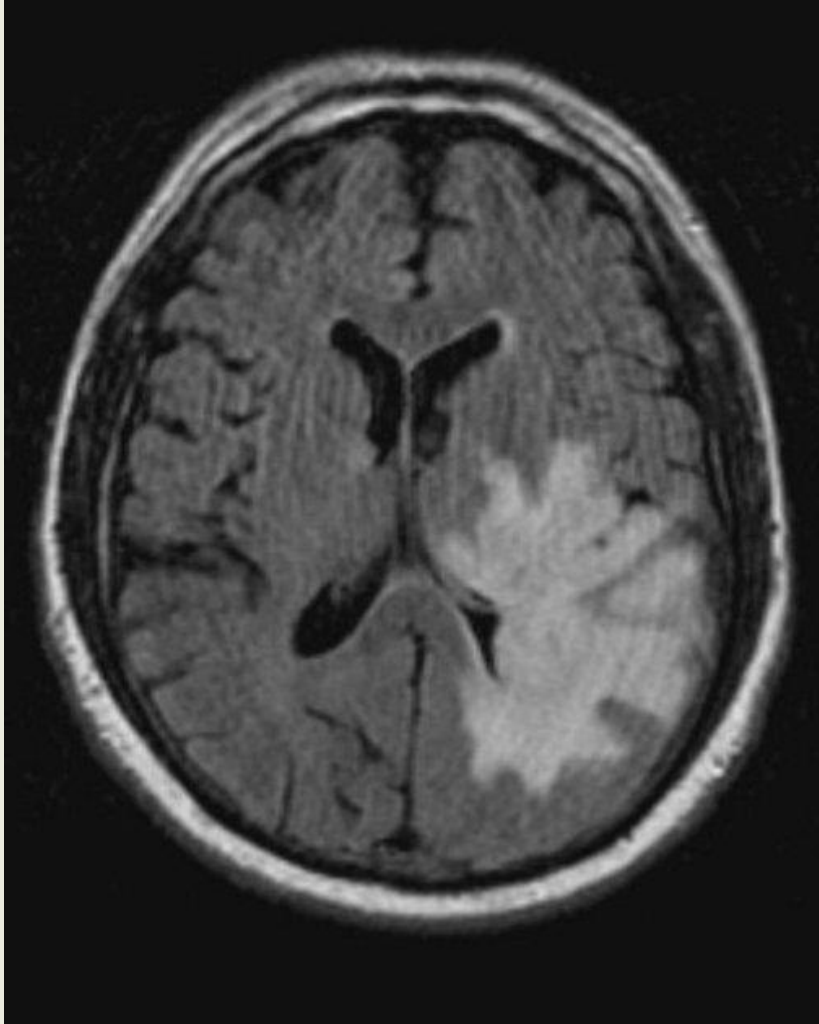
- **PERIPHERAL NEUROPATHY**

- Guillian-barre syndrome
- CIDP

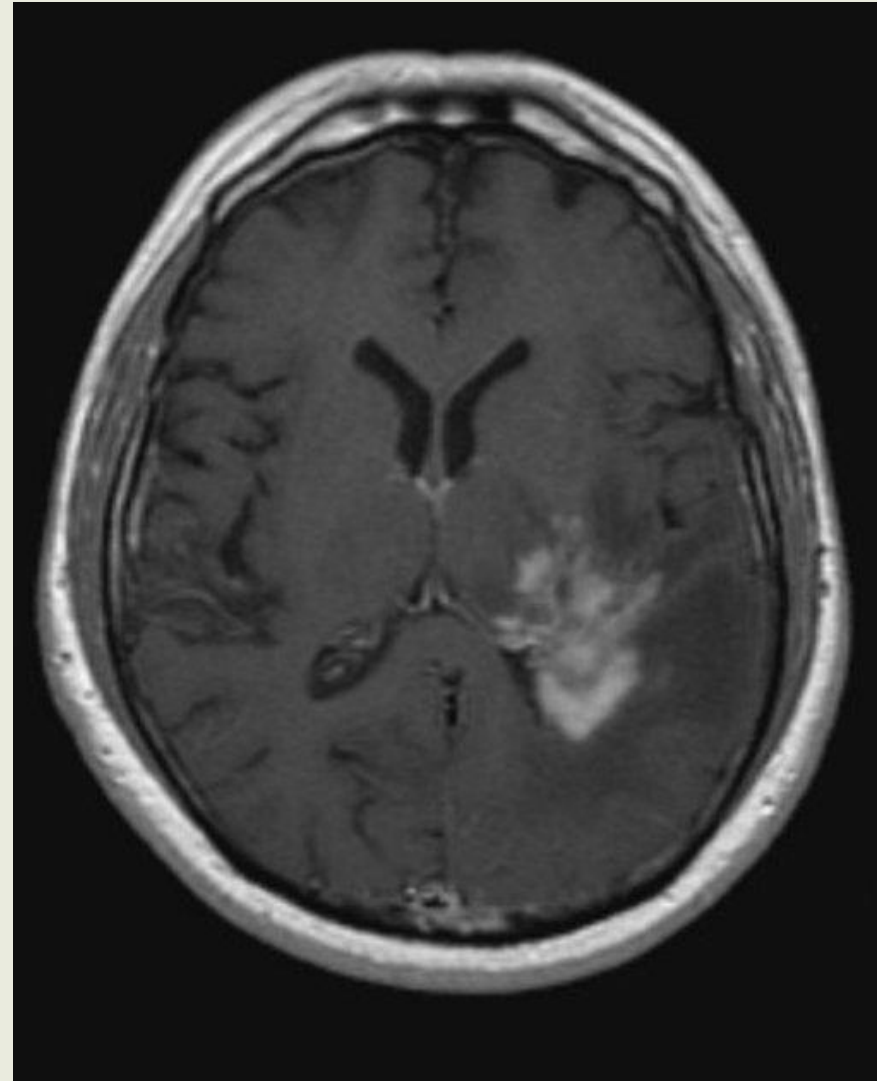
- Mononeuritis multiplex
- Distal symmetric polyneuropathy

- **MYOPATHY**

Примарен ЦНС лимфом

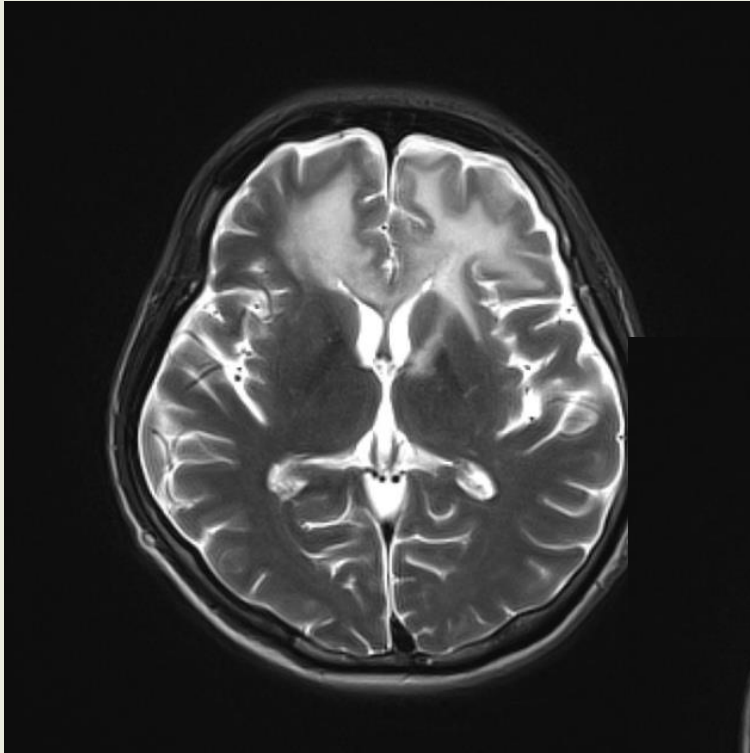


Axial FLAIR

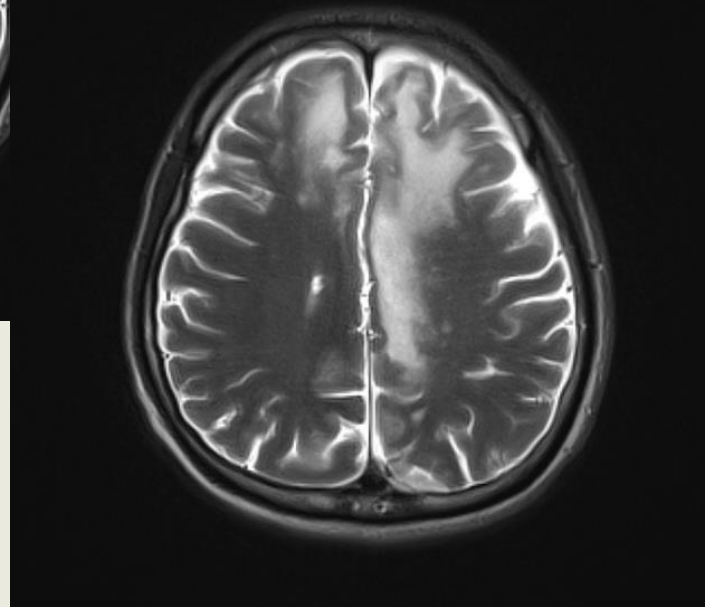
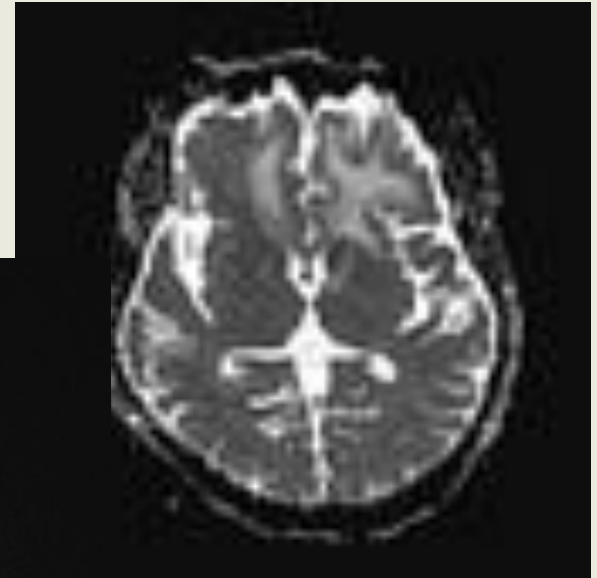


Axial T1 C₊

Axial T2

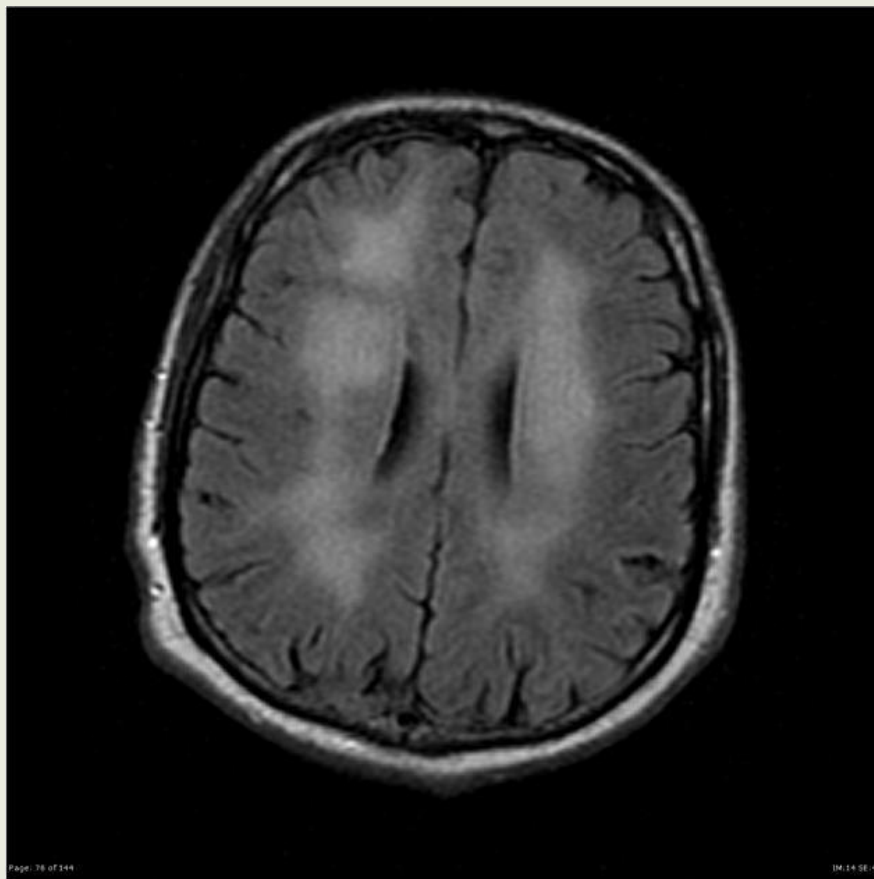


Axial ADC

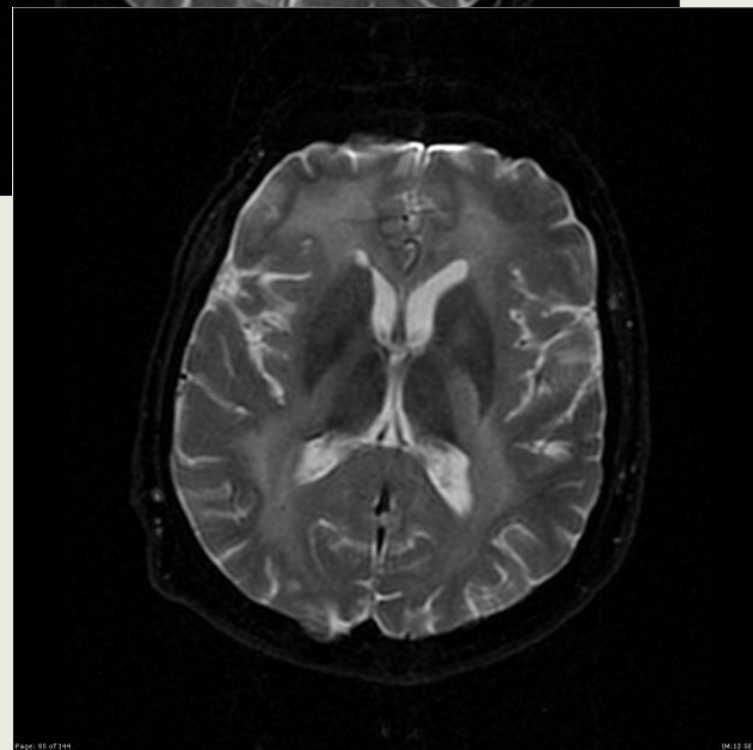
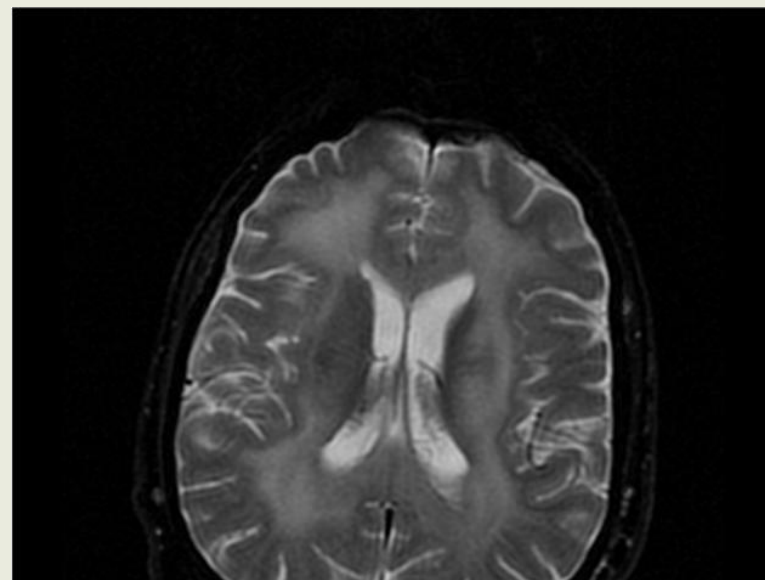


Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ)

Axial FLAIR



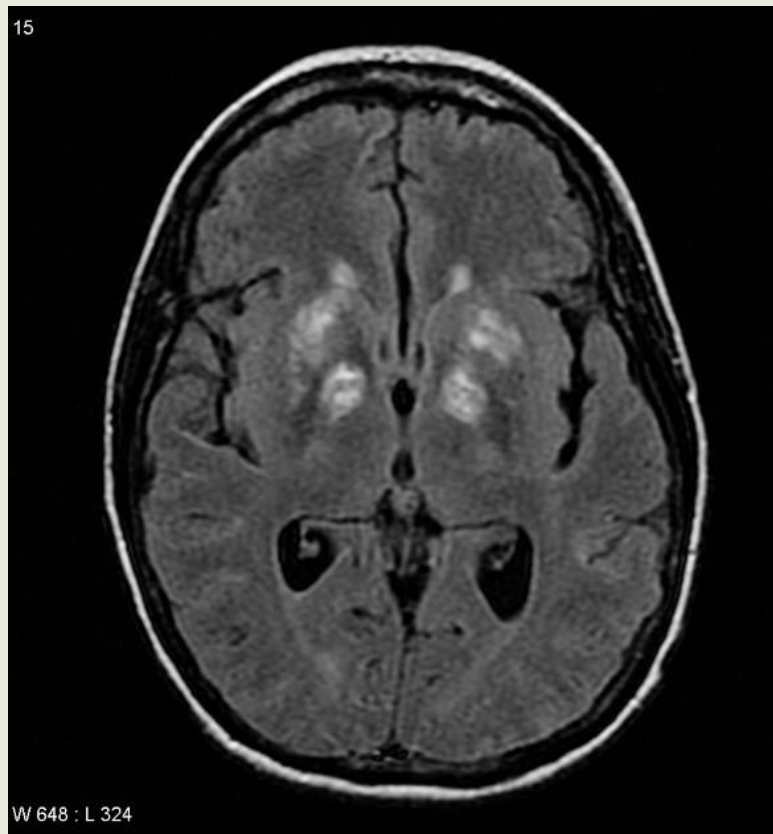
Axial Ech planar



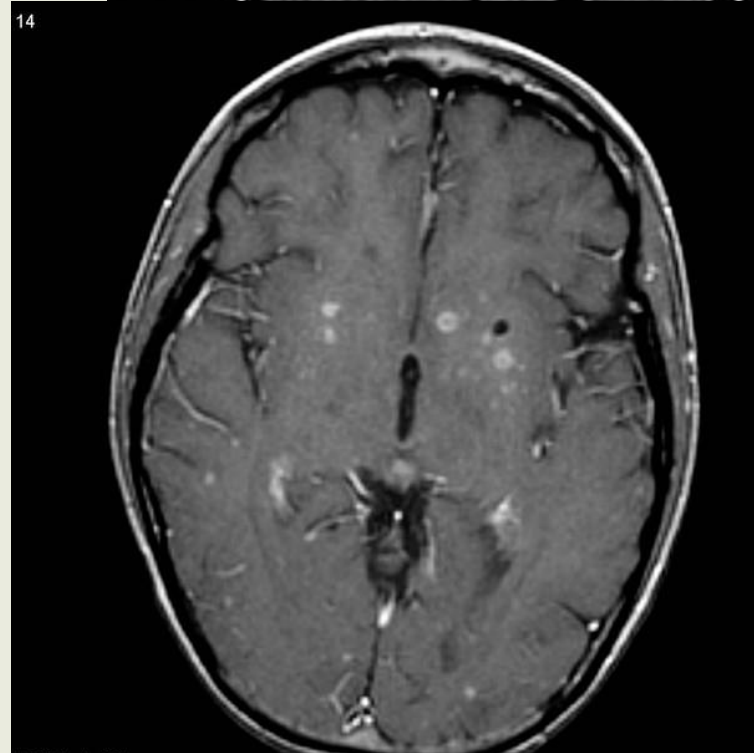
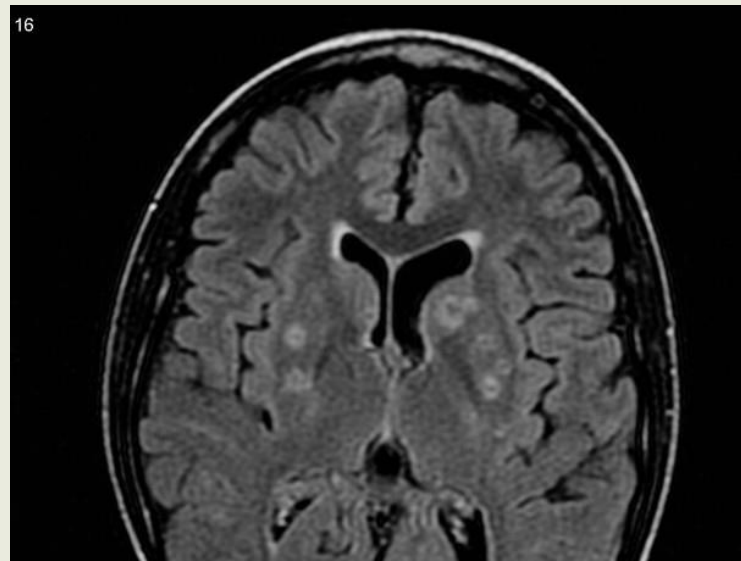
ХИВ енцефалопатија

Криптококкоза

Axial FLAIR



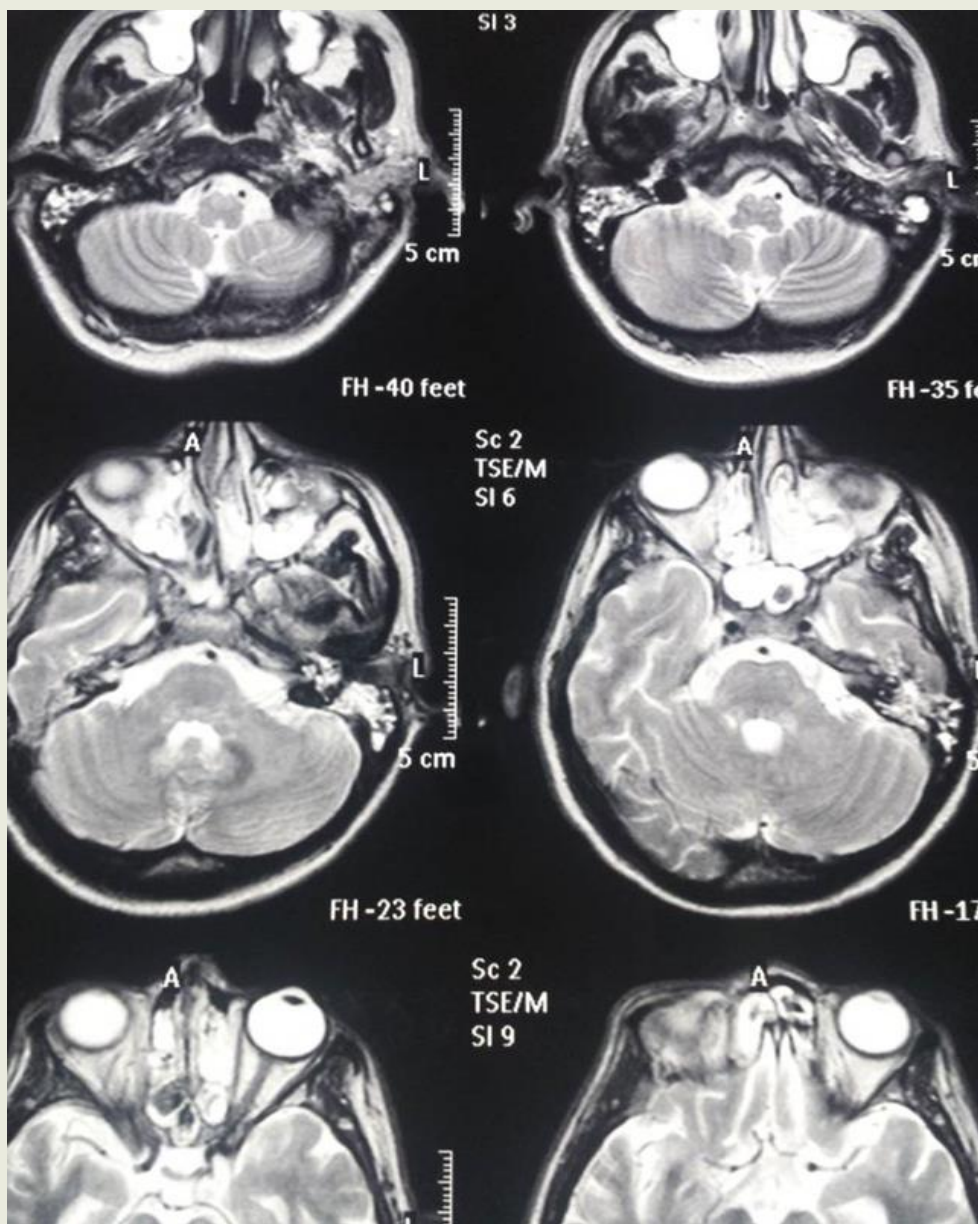
Axial FLAIR



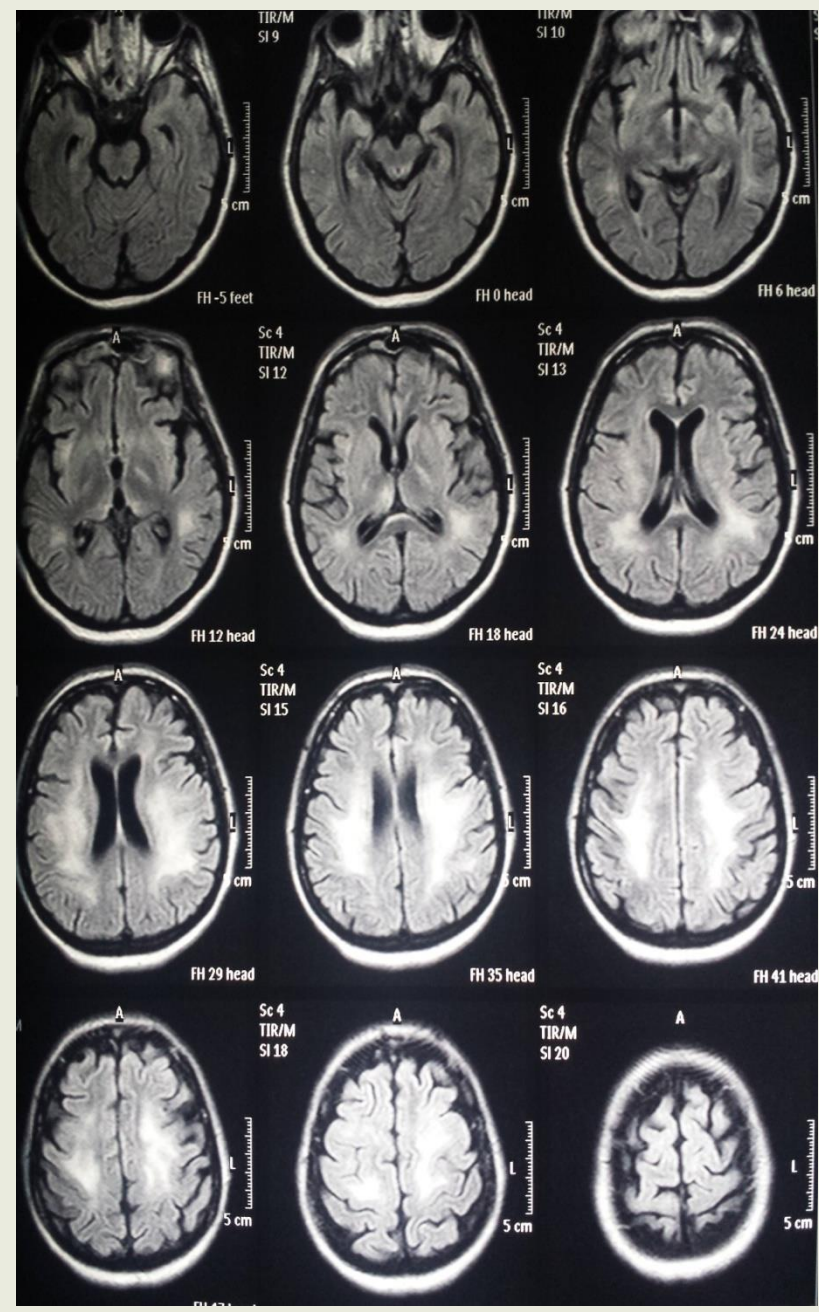
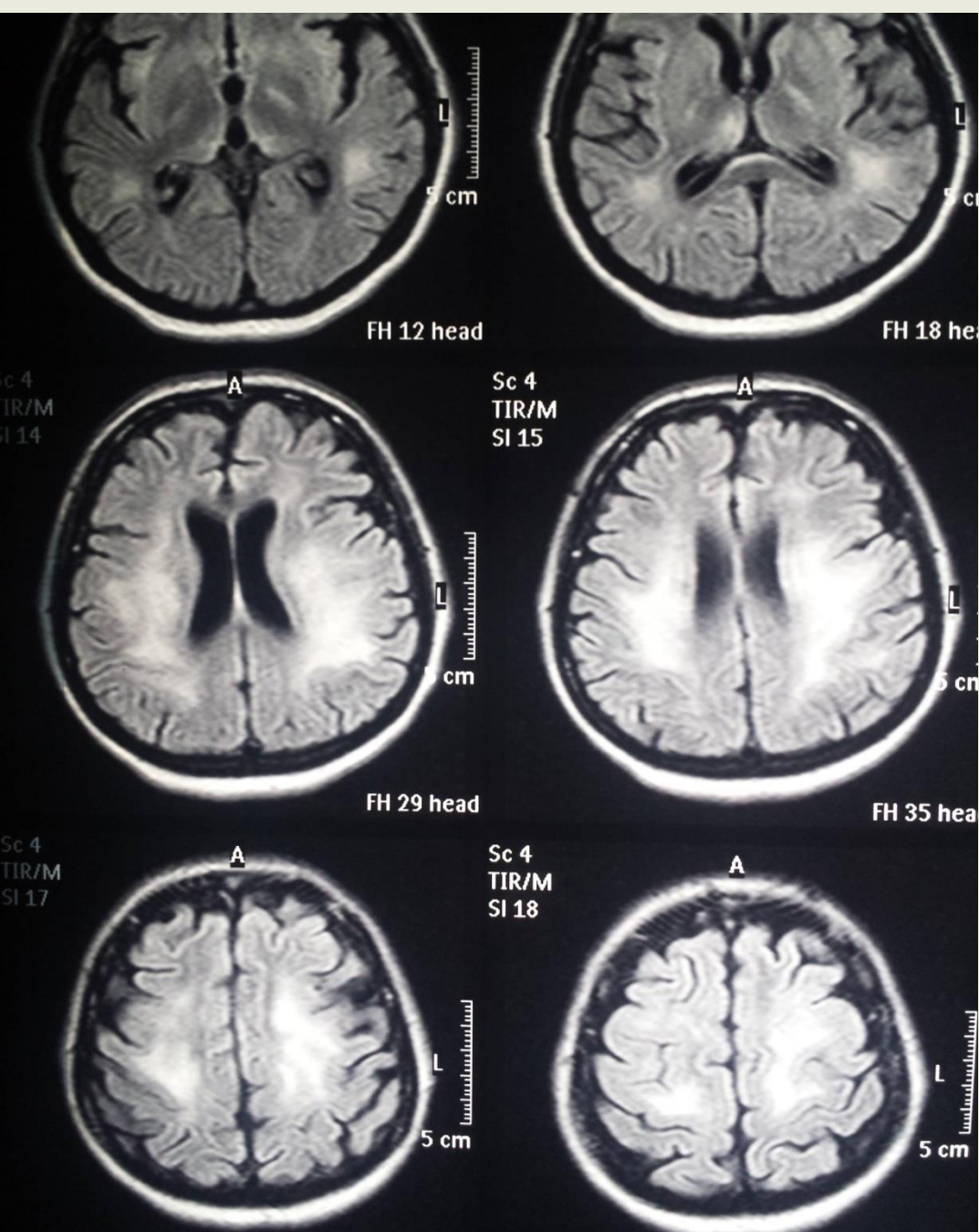
T1 C+fat sat

МРИ на мозок (со контраст) - ХИВ асоцирана деменција

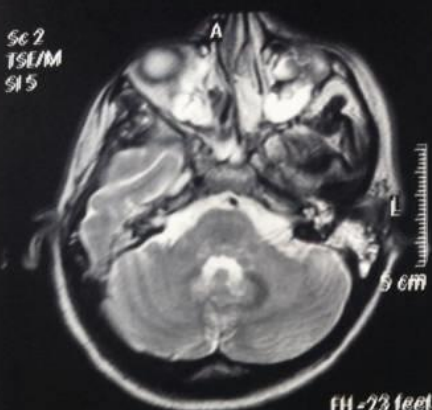
пациент на Клиниката (Оддел за невроимунологија)



- ▶ Во T2 и ФЛАИР на ниво на vermis постериорно и десно и таламично десно-хиперсигнални промени.
- ▶ Церебрално бил.пара и перивентрикуларно поизразени во постериорни партии на лат.комори-конфлуентни хиперсигнали-**леукоенцефалопатија**
- ▶ Постконтрастна серија-појачување на сигнал на ниво на н.дентатус, парахипокампално десно и фокални појачувања на сигналот од истата страна перивентрикуларно
- ▶ Кортикални редуктивни промени
- ▶ DDg.1 ADEM 2. Susac Sy.

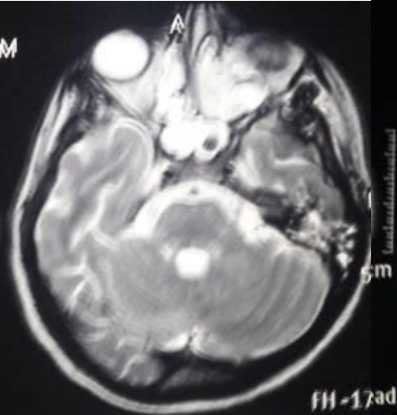


Sc 2
TSE/M
SI 5



FH-23 feet

Sc 2
TSE/M
SI 6



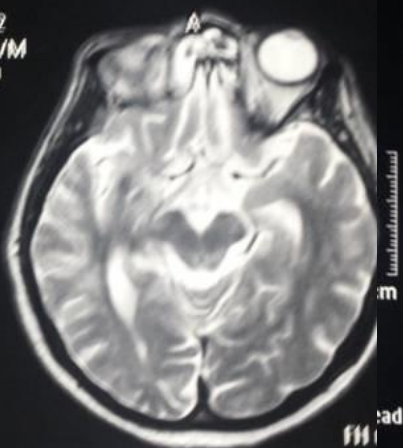
FH-17ad

Sc 2
TSE/M
SI 8



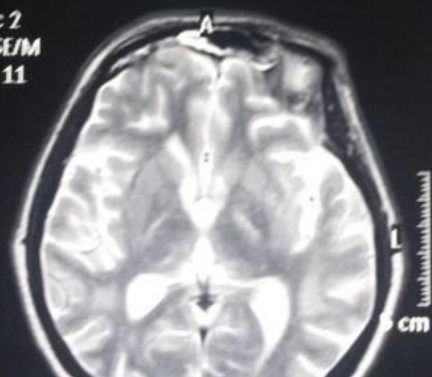
FH-5 feet

Sc 2
TSE/M
SI 9

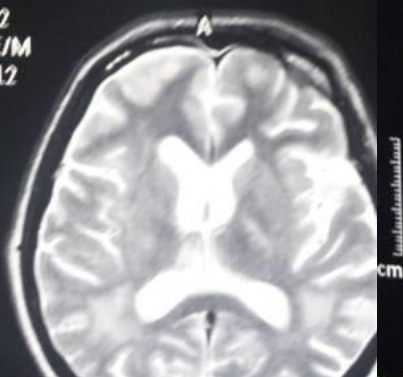


FH-1ad

Sc 2
TSE/M
SI 11

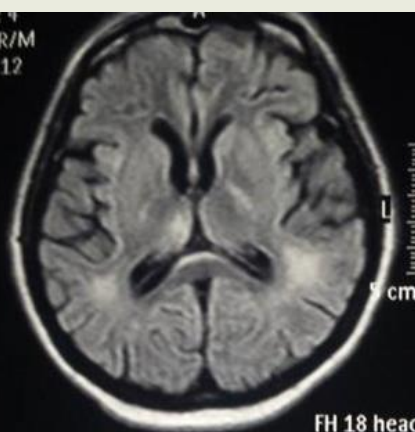


Sc 2
TSE/M
SI 12



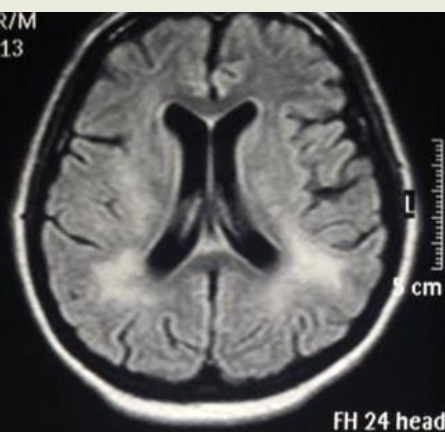
FH-1ad

Sc 4
TIR/M
SI 12



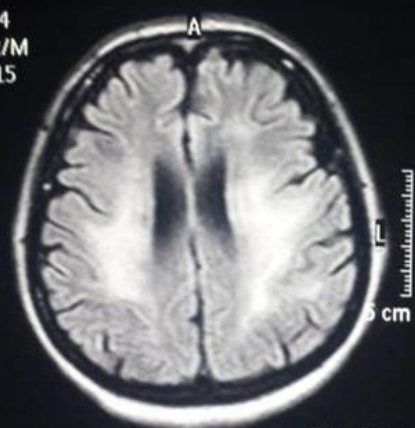
FH 18 head

TIR/M
SI 13



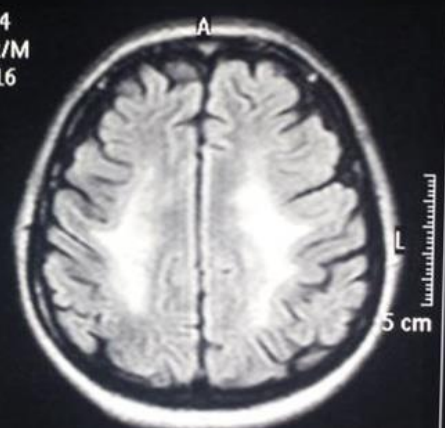
FH 24 head

Sc 4
TIR/M
SI 15



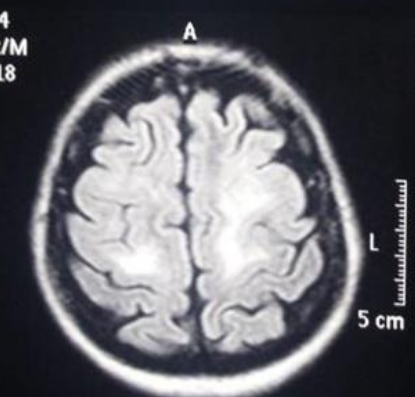
FH 35 head

Sc 4
TIR/M
SI 16

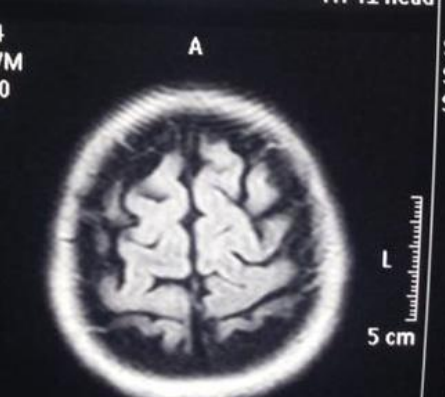


FH 41 head

Sc 4
TIR/M
SI 18



Sc 4
TIR/M
SI 20



FH 41 head

Лекување

Антиретровиралната терапија која се користи за спречување на репликацијата и ширењето на ХИВ низ организмот, истовремено придонесува за намалување на ризикот за оштетување на нервниот систем.

Специфични невролошки состојби и компликации различно се лекуваат.

- Карциномите, малигномите се лекуваат со хемотерапија и зрачна терапија, бактериските инфекции со антибиотици.
- Одредени лекови помагаат во справувањето со вирусните инфекции, а аналгетици специфични лекови за болка во лекувањето, или олеснувањето на невропатската болка, или болка од друга природа.
- Советување, како и лекови, антидепресиви, може да се употребуваат во справувањето со психолошките состојби кои се асоцирани со ХИВ.