

# Клінічний випадок розладу зі спектра нейрооптикомієліту: анти-MOG-асоційований мієліт

С.О. Макаров<sup>1</sup>, О.І. Кальбус<sup>1</sup>, В.І. Пашковський<sup>2</sup>, Т.О. Макарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

<sup>2</sup>КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР», Дніпро, Україна

**Анотація.** Стаття присвячена випадку рідкісного захворювання — розладу зі спектра нейрооптикомієліту, а саме анти-MOG-асоційованому мієліту. Наведено короткий літературний огляд відомостей про захворювання зі спектра нейрооптикомієліту, висвітлено різницю між клінічними формами цього розладу, наведено сучасні критерії діагностики. Представлено детальний опис клінічного випадку захворювання, описано процес діагностичного пошуку та результати додаткового обстеження, на підставі яких встановлено діагноз.

**Ключові слова:** розлад зі спектра нейрооптикомієліту, антитіла, демієлінізація, анти-MOG-асоційований мієліт.

Розлади зі спектра нейрооптикомієліту (neuromyelitis optica spectrum disorders — NMOSD) визначають як захворювання центральної нервової системи (ЦНС), які проявляються в переважній більшості ураженням зорових нервів та спинного мозку (СМ) у вигляді поперечного мієліту. Раніше більш широко вживаними дефініціями для таких станів були «нейрооптикомієліт» або «хвороба Девіка», але останнім часом перевагу надають саме терміну «розлади зі спектра нейрооптикомієліту» через значну варіабельність результатів як клінічного, так і параклінічного обстеження пацієнтів.

Розлади цього спектра вперше описані Е. Деви та Ф. Голта у 1894 р. [1, 2]. Протягом багатьох років захворювання цього спектра розглядали як специфічні клінічні форми розсіяного склерозу [3], проте після виявлення сироваткових антитіл, які реагують з аквапорином-4 (aquaporin-4 antibodies — AQP4-IgG), що переважно експресується на відростках астроцитів, це захворювання виділено в окрему нозологічну одиницю [4, 5]. Саме ураження астроцитів є первинною ланкою розвитку випадків NMOSD, асоційованих із AQP4-IgG [6–8], а процес демієлінізації є вторинним, що і відзначається як одна з головних відмінностей від розсіяного склерозу.

AQP4-IgG виявляють у більшості пацієнтів із NMOSD (70–90%), проте існує досить велика кількість випадків, коли результат аналізів на наявність цього виду антитіл є негативним. Так, наприклад, у близько 25–30% пацієнтів із NMOSD відмічають позитивний результат аналізу крові на наявність інших антитіл — антитіл до мієлінового олігодендроцитарного глікопротеїну (myelin oligodendrocyte glycoprotein — MOG) [9–11]. MOG є одним із основних структурних елементів поверхневих мембран олігодендроцитів (разом із основним білком мієліну та мієлінасоційованим глікопротеїном) і відіграє значну роль у формуванні та розпаді мієліну [12]. MOG вже досить тривалий час розглядають як антиген, що пов'язаний із розвитком аутоімунних демієлінізуючих захворювань ЦНС, з декількох причин: його специфічна локалізація (зовнішні відростки мієліну та поверх-

ні мембран олігодендроцитів), що дозволяє цьому білку вступати у взаємодію з імунною системою, розташування гена, що кодує MOG у локусі головного комплексу гістосумісності (відомо, що субстанції, які кодуються цим фрагментом, беруть участь в антигенпрезентації, запаленні, а також в імунних реакціях), і структурна подібність до білків, що експресуються на поверхнях антигенпрезентуючих клітин [13]. Саме ці результати стали поштовхом до виділення окремого захворювання з групи NMOSD — MOG-асоційованого енцефаломієліту (myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease — MOGAD) [14].

Останніми роками виявлені численні відмінності в патогенезі випадків NMOSD, асоційованих з AQP4-IgG, та тих, що асоційовані з антитілами до MOG. При MOGAD доведена роль порушення центральної толерантності тимуса. Суть цього процесу полягає в тому, що у тимусі виявлено експресію MOG, але центральна толерантність тимуса не є досконалим процесом через надто малу кількість презентованих саме в тимусі MOG, тож механізми периферичної толерантності, які включають апоптоз самореактивних Т-клітин під дією інгібіторних молекул, що продукуються тимусом, теж відіграють чималу роль у захисті від аутоагресії організму до MOG [15].

При розвитку MOGAD одну з основних ролей відіграють MOG-реактивні Т-клітини, які активуються за допомогою антигенспецифічних або неспецифічних механізмів, таких як презентація пептиду MOG (який може бути наявний у периферичних лімфовузлах, які дрениують ЦНС), молекулярна мімікрія або активація Т-клітин за участю клітин-спостерігачів [16].

MOG-специфічні Т-клітини спочатку активуються в периферичних тканинах. Потім периферично активовані CD<sup>4+</sup> лімфоцити перетинають гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і реактивуються MOG-навантаженими антигенпрезентуючими клітинами, які у великій кількості представлені в периваскулярному та субарахноїдальному просторі [17]. Ця реакція супроводжується активацією ендотелію та мікроглії, що підвищує проникність ГЕБ та дозволяє більшій кількості аутоантитіл проникнути в периваскулярний простір [18].

Запропоновані механізми патогенності антитіл MOG включають опсонізацію MOG, що може призводити до активації антигенпрезентуючих клітин та додаткової стимуляції MOG-специфічних Т-клітин на периферії або в периваскулярних просторах ЦНС, активацію системи комплементу, антитілозалежну клітинну цитотоксичність та внутрішньоклітинний сигнальний каскад, індукований анти-MOG-антитілами. В-клітини також є важливою частиною патогенезу захворювання, оскільки саме вони виробляють MOG-антитіла. Більшість В-лімфоцитів розташована на периферії, але є дані щодо наявності В-лімфоцитів у вогнищах ураження при MOGAD, що робить це питання дискусійним [19, 20]. Тож можна зробити висновок, що домінуючою концепцією аутоімунітету при MOGAD є модель «зовні всередину», де аутоантитіла та активовані імунні клітини в периферичній крові перетинають ГЕБ під час нападу/рецидиву та викликають розвиток певної клінічної картини.

У 2015 р. міжнародна група експертів дійшла консенсусу щодо критеріїв діагнозу NMOSD [21].

Серопозитивний за AQP4-IgG NMOSD:

1. Принаймні один основний клінічний прояв.

2. Позитивний тест на AQP4-IgG з використанням найінформативнішого доступного методу виявлення антитіл (рекомендований метод клітинного аналізу).

3. Виключення альтернативних діагнозів.

Діагностичні критерії NMOSD серонегативних за AQP4-IgG або за невідомого статусу AQP4-IgG:

1. Щонайменше 2 основні клінічні прояви, що виникають як наслідок  $\geq 1$  клінічного загострення і відповідають усім наступним характеристикам: принаймні 1 клінічний прояв має стосуватися неврити зорового нерва, гострого позадвогнзньо поширеного поперечного мієліту або синдрому ураження area postrema; дисемінація у просторі; відповідність додатковим вимогам до магнітно-резонансної томографії (МРТ).

2. Негативні результати аналізів на AQP4-IgG із використанням найінформативнішого доступного методу виявлення антитіл або неможливість проведення тестування.

3. Виключення альтернативних діагнозів.

Основні клінічні синдроми: неврит зорового нерва, гострий мієліт, синдром ураження area postrema, гострий стовбуровий синдром, симптоматична нарколепсія, гострий дієнцефальний синдром із типовими вогнищами на МРТ.

Окрім того, робоча група експертів встановила наступні додаткові вимоги до МРТ у AQP4-IgG-негативних пацієнтів та у разі неможливості дослідження AQP4-IgG:

1. Гострий неврит зорового нерва. МРТ головного мозку має відповідати нормі або виявляються лише неспецифічні вогнища, у білій речовині або у зоровому нерві повинні визначитися гіперінтенсивні вогнища в T<sub>2</sub>-зваженому режимі, або ураження  $>1/2$  довжини зорового нерва чи такі, що охоплюють ділянку зорового перехресту, в T<sub>1</sub>-зваженому режимі з підсиленням гадолінієм.

2. Гострий мієліт. Виявлення на МРТ СМ інтрамедулярного вогнища, що охоплює принаймні 3 суміжні сегменти, або локальної атрофії  $\geq 3$  суміжних сегментів СМ у пацієнтів із наявністю в анамнезі гострого мієліту.

3. Синдром ураження area postrema. Виявлення вогнища ураження в дорсальних відділах довгастого мозку/area postrema.

4. Гострий стовбуровий синдром. Спостерігають вогнища ураження в періпендимальних відділах стовбура головного мозку.

Крім того, враховуючи численні дані про те, що MOGAD патогенетично та клінічно значно відрізняється від випадків NMOSD, асоційованих із продукцією з AQP4-IgG, міжнародна група експертів з MOGAD у 2023 р. запропонувала діагностичні критерії цього захворювання [22]. Згідно з ними MOGAD у більшості випадків асоційований із розвитком гострого розсіяного енцефаломієліту, оптичного неврити або поперечного мієліту і менш часто — зі стовбуровими проявами, мозочковими розладами або кірковим енцефалітом. Ключову роль у підтвердженні цього діагнозу надають позитивному результату аналізу на наявність антитіл до MOG.

### Клінічний випадок

Хворий Д., 19 років. Госпіталізований у відділення неврології № 1 КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР» 27.09.2022 р. зі скаргами на слабкість та відсутність рухів у нижніх кінцівках, порушення чутливості в них, порушення сечовипускання та дефекації.

З анамнезу відомо, що перші симптоми з'явилися 21.09.2022 р., коли почав відмічати слабкість у ногах, яка виникла на фоні повного здоров'я. Перенесені напередодні респіраторні або кишкові інфекції та будь-які інші захворювання заперечує. Відмічав поступове прогресування слабкості в нижніх кінцівках, яка досягла максимальної вираженості 24.09.2022 р., коли не зміг встати з ліжка; у той самий час приєдналося порушення сечовипускання. Звернувся за медичною допомогою за місцем проживання та госпіталізований з діагнозом «Спінальний інсульт». Отримав курс лікування (вазоактивні, нейропротекторні препарати), однак позитивної динаміки не відмічали. 27.09.2022 р. направлений до КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР», де оглянутий лікарем-неврологом і госпіталізований у відділення неврології № 1.

На момент госпіталізації соматично — без особливостей. Вітальні функції стабільні.

Неврологічний статус: свідомість ясна, мова не порушена, менінгеальні симптоми негативні. Гострота зору не порушена. Очні щілини: D=S, рухи очних яблук в повному обсязі, ністагм не визначається. Зіниці симетричні, фотореакції збережені. Точки виходу гілок трійчастого нерва безболісні при пальпації. Жування не порушене. Обличчя симетричне. Язик розташований по середній лінії. Ковтання не порушене. Глотковий рефлекс збережений. Фонація м'якого піднебіння не порушена. Язик розташований по середній лінії. Обсяг активних рухів у верхніх кінцівках повний, у нижніх — активні рухи відсутні. Сила м'язів у руках: D — 5, S — 5 балів, у ногах: D — 0, S — 0 балів. М'язовий тонус у верхніх кінцівках не змінений, у нижніх — незначно підвищений за спастичним типом. Сухожилкові та періостальні рефлексів з верхніх кінцівок: D=S, живі, з нижніх кінцівок — D=S, високі. Рефлекс Бабінського позитивний з двох боків. Пальце-носову пробу виконує задовільно, виконання п'яtkово-колінної та проби Ромберга неможливе через відсутність рухів у нижніх кінцівках. Порушення загаль-

ної чутливості за провідниковим типом з двох боків з рівня Th<sub>10</sub>. Функції тазових органів порушені за центральним типом.

На підставі наведених даних встановлений попередній діагноз «нейрооптикомієліт Девіка».

Призначено додаткове обстеження:

- МРТ головного мозку, шийного, грудного та поперекового відділу СМ із внутрішньовенним контрастуванням: виявлено ознаки демієлінізуючого процесу в шийно-грудному відділі СМ без ознак активності процесу (рисунк);
- аналіз крові на AQP4-IgG — негативний, MOG-Ab — позитивний результат;
- загальноклінічні обстеження — без патологічних змін.

#### Рисунок

МРТ шийного та грудного відділів хребта в режимі T<sub>2</sub>-зваженого зображення, сагітальний зріз. Візуалізуються вогнища підвищеної інтенсивності сигналу повздовжньої форми на рівнях C<sub>6</sub>–Th<sub>2</sub> та Th<sub>6</sub>–Th<sub>12</sub>



Враховуючи дані анамнезу, результати клінічних та параклінічних методів обстеження, підтверджено діагноз «нейрооптикомієліт Девіка (MOG-асоційований мієліт)» та розпочато лікування. До отримання результатів аналізу крові на наявність AQP4-IgG та антитіл до MOG отримав 7 інфузій метилпреднізолону в дозі 1000 мг/добу протягом 7 днів, проте клінічно значущих змін не відмічено. Після отримання результатів вищезазначених досліджень призначений ритуксимаб у курсовій дозі 2 г, яка розділена на 2 введення з інтервалом у 2 тиж. Також протягом усього періоду, проведеного у стаціонарі, проходив фізичну терапію. У результаті проведеного лікування виявили позитивну динаміку у вигляді підвищення сили м'язів у нижніх кінцівках до 3 балів, регресію м'язового гіпертонусу в нижніх кінцівках, відновлення здатності до переміщення з додатковою опорою.

09.11.2022 р. виписаний для подальшого лікування в реабілітаційному центрі м. Дніпро.

Наведений клінічний випадок демонструє декілька актуальних проблем практичної неврології. Так, очевидно, що діагнози «хвороба Девіка», або «оптикомієліт Девіка», які використовують наразі в подібних випадках, вже не є актуальними, а більш широкий термін «розлад зі спектра нейрооптикомієліту», що відображає широке розмаїття можливих варіантів хвороби, на жаль, ще не набув широкого використання, як і термін «MOG-асоційований енцефаломієліт». Більш швидка імплементація в клінічну практику цих понять, на нашу думку, сприятиме проведенню необхідних обстежень і тестів (у тому числі аналізу на виявлення антитіл до MOG) і, як наслідок, своєчасному призначенню відповідного лікування.

#### Список використаної літератури

1. Devic E. (1894) Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. Bull. Med., 8: 1033–1034.
2. Gault F. (1894) De la neuromyéélite optique aiguë. Thèse. In: Lyon, A. Rey.
3. Modi G., Mochan A., Modi M., Saffer D. (2001) Demyelinating disorder of the central nervous system occurring in black South Africans. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 70(4): 500–505.
4. Lennon V.A., Wingerchuk D.M., Kryzer T.J. et al. (2004) A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet, 364(9451): 2106–2112.
5. 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. J. Experiment. Med., 202(4): 473–477.
6. Saadoun S., Waters P., Bell B.A. et al. (2010) Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. Brain, 133(2): 349–361.
7. Papadopoulos M.C., Verkman A. (2012) Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. Lancet Neurol., 11(6): 535–544.
8. Ratelade J., Zhang H., Saadoun S. et al. (2012) Neuromyelitis optica IgG and natural killer cells produce NMO lesions in mice without myelin loss. Acta Neuropathol., 123: 861–872.
9. Reindl M., Jarius S., Rostasy K., Berger T. (2017) Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: how clinically useful are they? Curr. Opin. Neurol., 30(3): 295–301.
10. Zamvil S.S., Slavin A.J. (2015) Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm., 2(1): e62.
11. Melamed E., Levy M., Waters P.J. et al. (2015) Update on biomarkers in neuromyelitis optica. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm., 2(4).
12. Quarles R.H. (2002) Myelin sheaths: glycoproteins involved in their formation, maintenance and degeneration. Cell. Mol. Life Sci., 59: 1851–1871.
13. Sharpe A.H., Freeman G.J. (2002) The B7–CD28 superfamily. Nat. Rev. Immunol., 2(2): 116–126.
14. Marignier R., Hacohen Y., Cobo-Calvo A. et al. (2021) Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. Lancet Neurol., 20(9): 762–772.
15. Uhlén M., Fagerberg L., Hallström B.M. et al. (2015) Tissue-based map of the human proteome. Science, 347(6220): 1260419.
16. Corbali O., Chitnis T. (2023) Pathophysiology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease. Front. Neurol., 14: 1137998.
17. Takai Y., Misu T., Kaneko K. et al. (2020) Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. Brain, 143(5): 1431–1446.
18. Bradl M., Reindl M., Lassmann H. (2018) Mechanisms for lesion localization in neuromyelitis optica spectrum disorders. Curr. Opin. Neurol., 31(3): 325.
19. Macrini C., Gerhards R., Winklmeier S. et al. (2021) Features of MOG required for recognition by patients with MOG antibody-associated disorders. Brain, 144(8): 2375–2389.
20. Sabatino Jr.J.J., Pröbstel A.K., Zamvil S.S. (2019) B cells in autoimmune and neurodegenerative central nervous system diseases. Nature Rev. Neurosci., 20(12): 728–745.

21. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L. et al. (2015) International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 85(2): 177–189.
22. Banwell B., Bennett J.L., Marignier R. et al. (2023) Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.*, 22(3): 268–282.

## Case report of neuromyelitis optica spectrum disorder: anti-MOG associated myelitis

S.O. Makarov<sup>1</sup>, O.I. Kalbus<sup>1</sup>, V.I. Pashkovskyi<sup>2</sup>, T.O. Makarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

### Відомості про авторів:

Макаров Сергій Олександрович — асистент кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, Україна.

Кальбус Олександр Іванович — професор, завідувач кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, Україна.

Пашковський Вадим Іванович — завідувач відділення неврології № 1 КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР», Дніпро, Україна.

Макарова Тетяна Олександрівна — лікар-інтерн кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Макаров Сергій Олександрович

E-mail: makarov295062@gmail.com

<sup>2</sup>ME «Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after. I.I. Mechnikov», Dnipro, Ukraine

**Abstract.** The article is devoted to the case report of a rare disease — neuromyelitis optica spectrum disorder, namely, anti-MOG associated myelitis. A brief literature review of information on neuroopticomylitis spectrum diseases is given, the difference between the clinical forms is highlighted, and modern diagnostic criteria are given. A detailed description of the clinical case is presented, the process of diagnostic search is described, as well as the results of additional examination, on the basis of which the diagnosis is established.

**Key words:** neuromyelitis optica spectrum disorder, antibodies, demyelination, anti-MOG associated myelitis.

### Information about the authors:

Makarov Serhii O. — Assistant Professor of Department of Neurology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

Kalbus Oleksandr I. — Professor, Head of Department of Neurology of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

Pashkovskyi Vadym I. — Head of the Department of Neurology № 1 of ME «Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after. I.I. Mechnikov», Dnipro, Ukraine.

Makarova Tetiana O. — Resident Medical Intern of Department of Neurology of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

### Address for correspondence:

Serhii Makarov

E-mail: makarov295062@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 29.03.2023

Прийнято до друку/Accepted: 10.04.2023