

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Optinio neuromielito spektro sutrikimai ir nauja biologinė terapija. Klinikinis atvejis  
Advances in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. Clinical Case**

Studentė: **Martyna Sveikataitė** VI kursas, 14 grupė

**Neurologijos ir neurochirurgijos klinika**

Darbo vadovas

**Doc. dr. Nataša Giedraitienė**

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

**Prof. dr. Dalius Jatužis**

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-19

[martynasveikataite@gmail.com](mailto:martynasveikataite@gmail.com)

## SANTRAUKA

Optinio neuromielito spektro sutrikimai yra autoimuniniai uždegiminiai centrinės nervų sistemos pažeidimai, sukiantis antrinę demielinizaciją ir neurodegeneraciją. Dėl klinikinio panašumo į išsėtinę sklerozę, dažnai nediagnozuojami ir netinkamai gydomi. Pagrindinis patogenetinis veiksnys yra astrocitų plazminės membranos vandens kanalų, akvaporinų – 4, sąveika su jiems specifiniais antikūnais. Klinikinis ligos pasireiškimas yra labai įvairus ir priklauso nuo pažeidimų lokalizacijos. Skiriamieji šio sutrikimo bruožai yra ūmios abipusės ir negrįžtamus pakenkimus lemiančios, optinio neurito atakos, išilginis skersinis mielitas ir recidyvuojanti – remituojanti klinikinė eiga. Optinio neuromielito spektro sutrikimų diagnostika remiasi klinikiniais požymiais, specifiniais magnetinio rezonanso tomografijos radiniais ir Akvaporino – 4 antikūnų nustatymu kraujo serume. Ūmių ligos epizodų gydymui naudojamos intraveninių gliukokortikoidų pulsterapijos, plazmaferezės ir imunoglobulinai. Paūmėjimų ir negalios progresavimo prevencijai skiriami, daug šalutinių reiškinių sukeliantys, imunosupresantai (azatioprinas ir mikofenolato mofetilis) arba, geresniais gydymo rezultatais pasižyminti, biologinė terapija (rituksimabas, satralizumabas, ekulizumabas, inebilizumabas, tocilizumabas). Optinio neuromielito spektro sutrikimams būdingi dažni recidyvai ir greitas neurologinės negalios progresavimas, negydant mirštamumas per pirmuosius dešimt metų po diagnozavimo siekia 20-25%. Šiame darbe pateikiamas klinikinis atvejis, vaizduojantis optinio neuromielito spektro sutrikimo klinikinę eigą ir gydymą, bei apžvelgiama literatūra apie šio sutrikimo patogenetinius ypatumus, klinikinės eigos ir gydymo specifiką.

**Raktažodžiai:** optinio neuromielito spektro sutrikimai, NMOSD, demielinizuojančios centrinės nervų sistemos ligos, akvaporinas-4 (AQP4), AQP4-IgG, biologinė terapija.

## SUMMARY

Neuromyelitis optica spectrum disorders are autoimmune inflammatory disorders of the central nervous system, leading to secondary demyelination and neurodegeneration. Due to their clinical similarity to multiple sclerosis, they are often undiagnosed and inadequately treated. The main pathogenetic factor is the interaction of the water channels of the astrocyte plasma membrane, aquaporins 4, with antibodies specific to them. The clinical presentation of the disease is highly variable and depends on the localization of the lesions. The hallmarks of this disorder are acute attacks of optic neuritis, causing bilateral and irreversible damage, longitudinal transverse myelitis, and a relapsing-remitting clinical course. Optic neuromyelitis spectrum disorders are diagnosed on the basis of clinical signs, specific MRI findings, and serum aquaporin-4 antibody detection. Intravenous glucocorticoid pulse therapy,

plasmapheresis, and immunoglobulins are used for the treatment of acute episodes. Immunosuppressive drugs (azathioprine and mycophenolate mofetil), which have many side effects, or biological therapies (rituximab, satralizumab, eculizumab, inebilizumab, tocilizumab), which have a better outcome, are used for the prevention of exacerbations and progression of the disease. Optic neuromyelitis spectrum disorders are characterized by frequent relapses and rapid progression of neurological disability, with a mortality rate of 20-25% in the first ten years after diagnosis if untreated. This paper presents a clinical case illustrating the clinical course and treatment of Optic Neuromyelitis Spectrum Disorder and reviews the literature on the pathogenetic features, clinical course, and treatment of this disorder.

**Keywords:** Neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD, Aquaporin-4 (AQP4), AQP4-IgG, biological therapy.

## ĮVADAS

Optinio neuromielito spektro sutrikimas (angl. *Neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD), anksčiau žinomas kaip optinis neuromielitas (ONM) ar Deviko liga, yra autoimuninis uždegiminis centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimas, sukiantis antrinę demielinizaciją ir neurodegeneraciją, dažniausiai regos nervuose ir nugaros smegenyse. NMOSD įprastai prasideda 30-40 metų amžiuje. Moterys serga 9 kartus dažniau nei vyrai (1). Pasaulyje NMOSD paplitimas siekia 0.4 – 4 atvejus 100 tūkstančių gyventojų, tačiau reikšmingai varijuoja tarp skirtingų populiacijų: ~1/100,000 tarp baltaodžių, ~3.5/100,000 tarp azijiečių, bei 10/100,000 tarp juodaodžių (2,3). Dėl klinikinio panašumo į išsėtinę sklerozę (IS), NMOSD dažnai nediagnozuojamas ir netinkamai gydomas. Šiam sutrikimui būdingas specifinių antikūnių, pažeidžiančių astrocitų paviršiuje esantį baltymą, akvaporiną 4 (AQP4), gaminimasis, recidyvuojanti – remituojanti eiga, didelio laipsnio neurologinė negalia, bei, daugiausiai dėl lėtinio skausmo, žemesnė nei vidutinė pacientų gyvenimo kokybė. Ligos paūmėjimams gydyti naudojami gliukokortikoidai ir plazmaferezės. Ilgalaikiai recidyvų prevencijai anksčiau įprastai buvo skiriami: azatioprinas (4), mikofenolato mofetilis (5), gliukokortikoidai (6) ir rituksimabas (7). Kelių paskutinių metų klinikiniai tyrimai rodo reikšmingą recidyvų remisiją taikant naują biologinę terapiją (1).

Šio darbo tikslas – apžvelgti literatūrą apie NMOSD ir gydymo galimybes bei pristatyti klinikinį atvejį.

## PATOGENEZĖ

Optinis neuromielitas (pranc. *neuro-myélite optique aiguë*) pirmą kartą aprašytas 1894 metais Eugène Devic ir jo studento Fernand Gault. Dėl to šis sutrikimas ilgą laiką buvo vadintas Deviko liga (8). 2004 metais nustatytas specifinis AQP4 – Ak jungimasis prie AQP4 vandens kanalų iš esmės pakeitė supratimą apie NMOSD. Anksčiau pirmine demielinizuojančia liga laikytas NMOSD, šiandien priskiriamas autoimuninei astrocitopatijai (9). Astroцитai daro įtaką pH, jonų ir vandens pusiausvyrai, neurotransmiterių ir sinapsių plastiškumui bei smegenų kraujotakai. Atlieka svarbų vaidmenį palaikydami hematoencefalinio barjero funkciją. CNS pažeidimo, infekcijos ar uždegimo metu gamina daugybę įvairių uždegimą skatinančių (chemokinių ir citokinių), bei slopinančių (priešuždegiminių citokinių, šiluminio šoko baltymų, neuroprotekcinų veiksmų) medžiagų. Astroцитams reaguojant į CNS pažeidimus, juose padaugėja glialinio fibrilinio rūgštinio baltymo (GFAP), kuris gali būti naudojamas kaip žymuo ligos sunkumui vertinti ir recidyvams nuspėti (10). Astroцитų galinės kojų dengia iki 90 % smegenų kraujagyslių ir yra maistinių medžiagų, metabolitų ir jonų mainų iš kraujo į smegenis vietas. Jie yra funkciškai glaudžiai susiję su oligodendrocitais, reguliuodami oligodendrocitų pirmtakų ląstelių vystymąsi, proliferaciją, diferenciaciją ir migraciją į mielinizacijos sritis (11,12).

AQP4 yra labiausiai paplitęs vandens kanalas galvos ir nugaros smegenyse bei regos nervuose (13). Tai dvipusis osmosinis vandens kanalas, daugiausiai randamas smegenų – likvoro jungtyje, reguliuojantis ekstraląstelinio skysčio tūrį ir padedantis palaikyti smegenų homeostazę (14). Tiksliai AQP4 – Ak atsiradimo priežastis nėra žinoma, tačiau manoma, kad tai yra autoimuninis procesas (8). Tyrimai parodė, kad tam tikri genetiniai veiksniai yra susiję su didesne rizika susirgti NMOSD ir gaminti AQP4 – Ak (15). Be to, virusinės infekcijos (žmogaus herpes virusas – 6 (HHV – 6) ir Epšteino-Baro virusas (EBV)) yra siejamos su NMOSD išsivystymu. Anti – AQP4 Ak yra daugiausiai IgG1 izotipo. Jungdamiesi prie AQP4 vandens kanalų astroцитų paviršiuje jie sukelia IL – 6, IL – 1RA, IL – 1β, CXCL 10, CXCL3 ir kitų uždegiminių citokinių sintezę bei dvigubą astroцитų pažeidimą: nuo komplemento sistemos priklausomą citotoksiškumą (angl. *complement dependent cytotoxicity, CDC*) ir nuo antikūnų priklausomą ląstelinį citotoksiškumą (angl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC*). CDC prasideda, kai C1q baltymas prisijungia prie IgG ir IgM Ak – Ag kompleksų Fc srities, ir sukelia ląstelės pažeidimą poras formuojančiu membranų atakuojančiu kompleksu (angl. *membrane attack complex, MAC*) (16). MAC sukelia mielino dangalo vezikuliaciją šalia esančiuose oligodendrocituose. Degeneruojantys astroцитai sutrikdo oligodendrocitų

fiziologinius procesus, sukeldami aksonų edemą. Komplimento sistemos aktyvacija, be MAC formavimo, taip pat išskiria C3a ir C5a faktorius, kurie didina kraujagyslių pralaidumą ir taip skatina efektorinių imuninių ląstelių (neutrofilų, bazofilų, eozinofilų, makrofagų ir putliųjų ląstelių) judėjimą per hematoencefalinį barjerą į pažeidimo vietą bei aplinkinių audinių pažeidimą ir demielinizaciją (17). ADCC metu neutrofilai, makrofagai ir NK ląstelės, jungiasi prie AQP4 – IgG Fc srities, aktyvuojasi, degranuliuoja ir sukelia tipiškus NMOSD pažeidimus (18). Patognominis AQP4 – Ak vaidmuo NMOSD metu pabrėžia B limfocitų ir plazminių ląstelių svarbą (19). IL – 6 poveiky periferiniame kraujyje esantys CD19, CD27, CD38, CD180 B limfocitai sekretuoja AQP4 – Ak, bei veikia kaip antigeną, T efektoriniams limfocitams, pateikiančios ląstelės (20). Šie T efektoriniai limfocitai vėliau prisideda prie B limfocitų diferenciacijos ir izotopų keitimo, taip suformuodami uždara teigiamos stimuliacijos (angl. *positive feedback loop*) ratą, tarp galimai patogeniškų T ir B limfocitų (21).

## **KLINIKA**

Klinikinis NMOSD pasireiškimas yra labai įvairus ir priklauso nuo CNS pažeidimo vietos bei dydžio. NMOSD liga yra sunkesnė nei kitos autoimuninės CNS ligos (pvz., IS) dėl dažnesnių ir sunkesnių ligos paūmėjimų (priepuolių). Skiriamieji NMOSD bruožai yra ūmios abipusės ir negrįžtamus pakenkimus lemiančios, optinio neurito atakos, išilginis skersinis mielitas (dažniausiai sukeliantis galūnių silpnumą, hipoesteziją ir/ar šlapinimosi sutrikimus) ir recidyvuojanti – remituojanti klinikinė eiga (> 90%) (22).

Optinis neuritas (ON), tai yra regos nervo uždegimas, pasireiškiantis įvairaus laipsnio regėjimo sutrikimais, dažnai lydimas akių skausmo, sustiprėjančio judinant akies obuolį, būdingas 32% sergančiųjų (23). NMOSD ON būdingas išilginis plitimas, ypač galiniuose regos nervo segmentuose ir regos nervo kryžmėje. NMOSD būdingi stipresni regėjimo sutrikimai nei IS metu, beveik 50% atvejų sukeliama negrįžtami regėjimo funkcijos pažeidimai (24).

Išilginis skersinis mielitas (ISM), tai dažniausia NMOSD klinikinė išraiška (39,7%) , kuriai būdingas centrinės pilkosios medžiagos uždegiminis pažeidimas, apimantis bent 3 gretimus slankstelių segmentus (23). Įprastai pasireiškia greitai progresuojančia simetriška para- arba tetrapareze, priklausomai nuo nugaros smegenų pažeidimo lygio. Pastebėta, kad ISM, kaip pradinė ligos išraiška, dažniau pasitaiko AQP4 – Ig seropozityviems pacientams (25).

Būdingi šlapimo pūslės funkcijos ir sensorikos sutrikimai, svarbūs diferencijuojant NMOSD nuo kitų greitai progresuojančių raumenų silpnumo ligų (pvz., Guillain-Barre sindromo) (26,27). Beveik trečdaliui pacientų, sergančių pasikartojančia ligos eiga, pasireiškia priepuoliniai toniniai kūno ar galūnių spazmai ir skausmas (75-80% ) (15,28). Dėl

spinotalaminio trakto skaidulų uždegimo atsiranda labai stiprus niežulys (29). *Area postrema* sindromas (APS), kuriam būdingas pykinimas, vėmimas ir neaiškios kilmės žagsulys, dėl uždegiminės kilmės pažeidimo vėmimo refleksinėje srityje, esančioje IV skilvelio rombinėje duobėje, pasireiškia 17% recidyvuojančia eiga sergančių pacientų (30). Dėl to NMOSD pacientai gali pirmiausia būti gydomi dėl įtariamo gastroenterito ar cikliško vėmimo sindromo. Taip pat būdingi kiti smegenų kamieno pažeidimo simptomai (5,5%): galvos svaigimas, klausos praradimas, veido raumenų silpnumas, trišakio nervo neuralgija, dizartrijs, disfagija, diplopija, ptozė ir nistagmas. Jei į pažeidimą įtraukiami neuro – raumeniniai kvėpavimo centrai pacientą gali ištikti mirtis dėl neurogeninio kvėpavimo nepakankamumo (23,31).

NMOSD gali sukelti encefalopatiją, žaibinę smegenų demielinizaciją ir pagumburio disfunkciją. Pagumburio periventrikulinėje srityje gausu AQP4 vandens kanalų, abipusis šios srities pažeidimas sutrikdo pagumburio hipokretiną išskiriančių neuronų funkciją. Dėl to pasireiškia narkolepsija (4,1%) (23,32). Taip pat būdingi: nutukimas ir kiti autonominės sistemos simptomai: hipotenzija, bradikardija ir hipotermija, bei užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (angl. *Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*). Retais atvejais, stipri didelio laipsnio smegenų edema gali lemti smegenų strigimą ir paciento mirtį (33). Įrodyta, jog AQP4 seropozityviems pacientams, liga pasireiškia anksčiau, o per pirmus metus įvyksta daugiau ligos paūmėjimų (34). NMOSD recidyvai yra dažni (iki 90%) ir dažniausiai ankstyvi, 50% pacientų ligos atkrytis pasireiškia pirmaisiais ligos metais, 75% - antraisiais ar trečiaisiais (35).

## DIAGNOSTIKA

NMOSD diagnostika remiasi klinikiniais požymiais, magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) radiniais ir AQP4 – Ig Ak nustatymu kraujo serume. 2015 metų traptautiniai diagnostikos kriterijai apjungė seropozityvius (AQP4 – Ak +) ir seronegatyvius ar su nenustatytu statusu (AQP4 – Ak-/? ) pacientus po NMOSD diagnoze. Taip pat, aprašė 6 kliniškai svarbiausius klinikinius sindromus, bei tipiškus galvos ir nugaros smegenų MRT radinius sufleruojančius apie NMOSD diagnozę (1 lentelė) (23).

**1 lentelė.** 2015m. NMOSD diagnostikos kriterijai suaugusiems pacientams (23).

<b>NMOSD diagnozė su AQP4 – IgG</b>
1. Bent vienas pagrindinis klinikinis sindromas
2. AQP4 – IgG serume, nustatyti geriausiu prieinamu metodu

3. Atmestos alternatyvios diagnozės
<b>NMOSD diagnozė be AQP4 – IgG / nežinomas Ak statusas</b>
1. Bent 2 pagrindiniai klinikiniai sindromai, pasireiškiantys vieno ar kelių klinikinių ligos paūmėjimų metu ir atitinkantys visus žemiau išvardintus kriterijus:
a. Bent vienas iš pagrindinių klinikinių sindromų yra optinis neuritas, ūminis mielitas su išilginiu skersiniu mielitu (ISM) arba <i>area postrema</i> sindromas
b. Išplitimas erdvėje (du ar daugiau skirtingi pagrindiniai klinikiniai sindromai)
c. Papildomų MRT kriterijų atitikimas
2. AQP4 – IgG serume nenustatyti, naudojant geriausią prieinamą metodą, arba tyrimo atlikti neįmanoma.
3. Atmestos alternatyvios diagnozės
<b>Pagrindiniai klinikiniai sindromai:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Optinis neuritas</li> <li>2. Ūminis mielitas</li> <li>3. <i>Area postrema</i> sindromas: epizodas nepaaiškinkamo žagsėjimo ar pykinimo ir vėmimo</li> <li>4. Ūminis smegenų kamieno sindromas</li> <li>5. Simptominė narkolepsija arba ūminis tarpinių smegenų klinikinis sindromas su NMOSD būdingais tarpinių smegenų MRT pažeidimais</li> <li>6. Simptominis galvos smegenų sindromas su tipiškais NMOSD galvos smegenų pažeidimais</li> </ol>
<b>Papildomi MRT kriterijai NMOSD diagnozei be AQP4 – IgG/ su nežinomu Ak statusu</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ūminis optinis neuritas: Galvos smegenų MRT: (a) normalūs radiniai arba tik nespecifiniai baltosios medžiagos pažeidimo židiniai, <b>arba</b> (b) T2 režimu hiperintensinis židiny s regos nerve arba T1W režimu gadolinį kaupiantis židiny s besitęsiantis per daugiau nei per pusę regos nervo ilgio arba apimantis regos nervo kryžmę.</li> <li>2. Ūminis mielitas: MRT nustatomas intramedulinis židiny s, apimantis daugiau nei 3 gretimus segmentus (ISM) arba daugiau nei 3 segmentus apimanti židininė nugaros smegenų atrofija pacientams, kurių anamnezė suderinama su ūminio mielito diagnoze.</li> <li>3. <i>Area postrema</i> sindromas: dorsalinių pailgųjų smegenų arba <i>area postrema</i> srities židininis pažeidimas.</li> <li>4. Ūminis smegenų kamieno sindromas: periependiminiai smegenų kamieno židiniai.</li> </ol>

NMSOD – optinio neuromielito spektro sutrikimai; AQP4 – IgG – IgG klasės antikūnai prieš baltymą akvaporiną 4; ISM – išilginis skersinis mielitas; MRT – magnetinio rezonanso tomografija, Ak – antikūnai.

Ūmus NMOSD epizodas – tai staigus objektyvus neurologinės būklės pablogėjimas, dėl židininio ar daugiažidininio CNS uždegimo, atsirandantis pacientui nekarščiuojant ir nesergant infekcinėmis ligomis, trunkantis netrumpiau nei 24 valandas ir pasireiškiantis daugiau nei 30 dienų po ankstesnio epizodo (36). Ligos progresavimui ir negaliai vertinti plačiausiai klinikinėje praktikoje ir moksliniuose tyrimuose naudojama, J.Kurtzke sukurta EDSS (angl. Expanded Disability Status Scale) skalė (37).

Svarbu paminėti, kad net 14% NMOSD pacientų gali pasireikšti trumpesni, labai į IS būdingus, panašūs, nugaros smegenų pažeidimai. Tokiais atvejais, kitų tipišku IS smegenų pažeidimų (pvz. *Dawson 'o* pirštų) nebuvimas, turėtų padėti įtarti NMSOD diagnozę (38).

AQP4 – IgG, taip pat žinomo, kaip NMO – Ig, nustatymas turėtų būti atliekamas visiems pacientams, kuriems įtariamas NMOSD, nes tai yra specifinis šio sutrikimo žymuo ir pagrindinis ligos patogenezę lemiantis veiksnys. Apie 90% pacientų yra seropozityvūs (22,39). Antikūnų nustatymas turėtų būti atliekamas klinikinių paūmėjimų metu, prieš paūmėjimo gydymą ir gydymą imunoterapija. Esant stipriam klinikiniam NMOSD įtarimui, seronegatyvūs pacientai turėtų būti testuojami pakartotinai. 40% AQP4 – IgG seronegatyvių pacientų nustatomi antikūnai prieš mielino oligodendrocitų glikoproteiną (anti – MOG), kurie taip pat būdingi, kliniškai panašiam į NMOSD, MOG asocijuotam pažeidimui (40). Dėl to svarbu kliniškai įtariant NMOSD tirti ir AQP4 – Ak, ir MOG – Ak. MOG – Ak dažniausiai randami pacientams su ūminiu diseminuotu encefalomyelitu (angl. *acute disseminated encephalomyelitis, ADEM*) (41). MOG antikūnai pažeidžia priekinius regos nervo segmentus, priešingai nei NMOSD su AQP4 – Ak, kai pažeidžiami daugiausiai užpakaliniai segmentai ir regos nervo kryžmė (42). Šių pacientų klinikinės išėitys paprastai yra geresnės, nei AQP4 - IgG seropozityvių, jiems taip pat būdinga monofazė ligos eiga, nereikalaujanti ilgalaikio imunosupresinio gydymo (41).

Daugiau nei 80% NMOSD pacientų būdingi specifiniai MRT radiniai (22). T2W sekoje hiperintensiniai ISM tipo pažeidimai, ypač apimantys 3 ir daugiau šalia esančių slankstelių segmentus ir pirmiausia paveikiantys centrinę pilkosios medžiagos dalį, yra labai tipiški NMOSD. Nugaros smegenys pažeidžiamos apie 60% atvejų, galima kaklinių segmentų



židinių ekstenzija į smegenų kamieną. Lėtinio pažeidimo metu gali būti nustatoma, aiškių ribų, daugiau nei 3 segmentus apimanti, nugaros smegenų atrofija (43).

Ligos pradžioje, 55-84% NMOSD pacientų, galvos smegenų MRT, be regos nervo pažeidimo, nerandama jokių kitų specifinių pokyčių. Ūminiam ON būdingi T2 sekoje hiperintensiniai arba T1W sekoje gadolinį kaupiantys, daugiau nei pusę regos nervo ilgio apimantys, vienpusiai arba abipusiai, kartais iki regos nervo kryžmės nusitęsiantys, židiniai. Daliai šių pacientų kartu nustatoma ir regos nervo edema (44). Ilgainiui galvos smegenų pažeidimai (smegenų kamiene, pogumburyje, tarpinėse smegenyse, baltojoje požievio medžiagoje) atsiranda beveik 85% pacientų (31).

Diferencinei diagnostikai, ypač su išsėtine skleroze, gali būti atliekami likvoro ir optinės koherentinės tomografijos tyrimai (angl. *optic coherence tomography, OCT*). Pacientų sergančių NMOSD likvoro randamas didesnis leukocitų ir baltymo kiekis nei IS atveju. Po NMOSD optinio neurito OCT matomas didesnio laipsnio tinklainės nervinių skaidulų ir ganglinių ląstelių sluoksnių suplonėjimas, nei po IS sukulto ON. NMOSD simptomams nebūdingas žaibinis pasireiškimas (kai simptomų nadyras pasiekiamas per 4 valandas). Neurologinės negalios didėjimas yra susijęs su ligos recidyvais, priešingai nei IS metu, kai būdingas nuolatinis negalios progresavimas. Kliniškai ir radiologiškai, mielopatija gali būti sukelta sarkoidozės ar kito sisteminio uždegimo, MOG – asocijuotų sutrikimų, GFAP astrocitopatijų, spondilotinės mielopatijos, išemijos, metabolinių sutrikimų, neoplazmų, paraneoplastinės mielopatijos. MRT su regos kryžmės/ optinio neurito radiniais taip pat gali būti aptinkami lėtinių infekcijų (tuberkuliozės, sifilio), neoplazmų, sisteminės raudonosios vilkligės ir sarkoidozės metu. Kontrastą po 3 mėnesių vis dar kaupiantys radiologiniai pažeidimų židiniai ir /ar oligokloninių juostų (OJ) radimas likvoro (20% NMOSD pacientų ir 80-90% IS pacientų) yra netipiškas radinys tarp NMOSD pacientų (45).

## **GYDYMAS**

NMOSD gydymas yra suskirstytas į paūmėjimų, simptominių ir ilgalaikės recidyvų prevencijos. Europos Neurologų Draugijų Federacijos (angl. *European Federation of Neurological Societies, EFNS*) NMOSD gydymo rekomendacijos nurodo, jog svarbu NMOSD gydymą pradėti kuo anksčiau siekiant sumažinti paūmėjimų pasikartojimų riziką, sumažinti paūmėjimų sunkumą bei su paūmėjimų susijusios negalios kaupimąsi. Ligą modifikuojanti terapija, skiriama kitoms CNS autoimuninėms ligoms (pvz., išsėtinei sklerozei) gydyti gali tik pabloginti sergančiųjų NMOSD būklę. Net ir vienas NMOSD

paūmėjimas gali sukelti sunkią ir negrįžtamą negalią, todėl išlieka didelis poreikis saugių ir efektyvių preparatų NMOSD gydyti (46–48).

Ūmūs epizodai seropozityviems ir seronegatyviems pacientams yra gydomi vienodai-didelėmis intraveninėmis metilprednizolono dozėmis (1 g per dieną 3 – 7 dienas) (49). Vėliau gydymas tęsiamas peroraliniais gliukokortikoidais (1 mg/kg prednizolono), kurių dozė iš lėto mažinama. Visiškas pasveikimas po recidyvo stebimas iki 35% intraveniniu metilprednizolonu gydytų pacientų (50). Pacientams su itin sunkiais simptomais, regėjimo netekimu ir tiems kuriuos gydant gliukokortikoidais nepasiekama laukiamo efekto, taikomos gydamosios plazmaferezės: pakaitinė plazmos terapija arba imunoadsorbcijos procedūra (51). Aferezės gali būti atliekamos kas antrą dieną. Procedūrų kiekis yra parenkamas individualiai atsižvelgiant į klinikinę situaciją. Yra tyrimų rodančių, kad pacientams su ypač sunkiais NMOSD priepuoliais, pasiekiami geresnių gydymo rezultatų jei plazmaferezės pradedamos taikyti iškart kartu su gliukokortikoidais (52). Negavus norimo atsako, sunkius paūmėjimus, gydant gliukokortikoidais ir plazmaferezėmis, gali būti naudojami intraveniniai imunoglobulinai (IVIG). Skiriama 2 g/kg indukcinė dozė išdalinta per 2 – 5 dienas. Jei IVIG NMOSD recidyvams naudojami ne pirmą kartą, po indukcinės dozės, skiriama palaikomoji 1 g/kg dozė išdalinta per 2 – 5 dienas (53,54).

Ilgalaikis NMOSD gydymas imunoterapija paūmėjimų prevencijai ir liekamųjų neurologinių reiškinių minimizavimui, turi būti skiriamas iškart nustačius diagnozę. Palaikomoji terapija paūmėjimų prevencijai dar nėra standartizuota pasaulinėje klinikinėje praktikoje.

Azatioprinas (su arba be kortikosteroidų), DNR ir RNR endogeninių purinų antagonistas, slopinantis limfocitų dauginimąsi (4), mikofenolato mofetilis (su arba be kortikosteroidų), inozino monofosfato dehidrogenazės inhibitorius, slopinantis limfocitų sintezę (5), geriamieji kortikosteroidai (6) ir rituksimabas (7) šiuo metu yra dažniausiai naudojami preparatai NMOSD gydyti. Tačiau pacientams, sergantiems NMOSD, naudos ir rizikos santykis gydant šiais preparatais iki galo nėra išaiškintas (47,55) nes jie naudojami daugiausia remiantis mažų, atvirų ir (arba) nekontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenimis (56,57).

Rekomenduojamos šios standartinės dozės: azatioprino 2,5 – 3 mg/kg per dieną, mikofenolato mofetilio 750 – 1500 mg 2 kartus per dieną. Dėl lėto biologinio aktyvumo (4 – 6 mėnesiai), rekomenduojama pradžioje kartu skirti imunosupresinį gydymą peroraliniais gliukokortikoidais (prednizolonu 30-60 mg per dieną) (58). Rituksimabas – chimerinis monokloninis antikūnas, mažinantis B limfocitų kiekį, jungdamasis prie CD20 B ląstelių Fc receptorių. Šis vaistas nėra maisto ir vaistų administracijos (MVA) patvirtintas NMOSD

gydymui, tačiau plačiai naudojamas. Sisteminė apžvalga rado, kad rituksimabo naudojimas yra siejamas su retesniais ligos paūmėjimais ir mažesnio laipsnio neurologine negalia. Gydymas rituksimabu pradedamas dvejomis 1 g infuzijomis dviejų savaitių intervalu. Vėliau gydymas tęsiamas 1 g infuzijomis kas 6 mėnesius arba dažniau jei CD19+ limfocitų yra >0.1% visų limfocitų (59). Galimos šalutinės reakcijos: hipogamaglobulinemija, infekcijos, hepatito B reaktyvacija ir neutropenija (7,60).

Pagrindinis NMOSD terapijos tikslas – efektyvūs ir saugūs preparatai, kurie būtų tinkami ankstyvai ligai ir ilgalaikiam gydymui. Naujausiais duomenimis, AQP4 – IgG seropozityviems pacientams recidyvų prevencijai rekomenduojama skirti naujus biologinės terapijos vaistus: ekulizumabą, inebilizumabą, satralizumabą arba tocilizumabą.

Ekulizumabas – tai antikūnas, kuris jungiasi prie C5 komplemento sistemos komponento ir stabdo, membranas atakuojančio, C5b formavimąsi. Tai pirmasis MVA patvirtintas monokloninis Ak NMOSD gydymui. Ekulizumabas skiriamas NMSOD gydyti kai nustatomi IgG antikūnai prieš akvaporiną - 4 ir pasireiškia recidyvuojanti ligos eiga. III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo, daugiacentrio PREVENT (angl. *The prevention of relapses in Neuromyelitis optica*) tyrimo metu 98% šiuo vaistu gydytų pacientų neturėjo ligos recidyvų per ateinančias 144 savaites, lyginant su placebo grupe (45%) (61). Kito tyrimo duomenimis, ekulizumabo naudojimas mažina recidyvų riziką 40 % (62). Tyrimai įrodė ekulizumabo efektyvumą ir saugumą NMSOD gydyti, kai jis buvo vartojamas kaip monoterapija arba kartu su imunosupresine terapija suaugusiems pacientams. Ekulizumabas yra skiriamas po 900 mg per savaitę intraveniškai pirmas keturias dozes ir tuomet pereinama prie palaikomosios 1200 mg dozės kas antrą savaitę. Šis vaistas yra gerai toleruojamas. Dažniausiai pasireiškiantis šalutinis poveikis: galvos skausmas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, nugaros skausmas ir pykinimas (62). Nepaisant įrodyto ekulizumabo efektyvumo ir saugumo, galimybės gydyti NMOSD juo, Lietuvoje nėra.

Inebilizumabas – žmogiškasis monokloninis antikūnas, kuris jungiasi prie CD19 B limfocitų paviršiaus antigeno, taip sumažindamas limfocitų, kilusių iš B ląstelių linijos (CD20 plazmoblastų ir plazminių ląstelių), kiekį. N – M Omentum klinikinio tyrimo metu, pastebėta, kad šio antikūno naudojimas sumažina recidyvų riziką 27% (63). Inebilizumabas yra skiriamas 300 mg doze intraveniškai du kartus su dviejų savaitių pertrauka tarp dozių. Tuomet, infuzijos skiriamos kas 6 mėnesius, skaičiuojant nuo pirmosios dozės. Prieš

kiekvieną inebilizumabo injekciją pacientai turi būti premedikuojami gliukokortikoidais (pvz. 80 – 125 mg metilprednizolono), antihistamininiais vaistais (pvz. 25 – 50 mg diphenhydramino. Lietuvoje skiriamas Clemastinas 1 mg per os arba 2 mg į raumenis) ir karščiavimą mažinančiais vaistais (pvz. 500 – 650 mg paracetamolio). Infuzijos metu ir valandą po jos visi pacientai turi būti stebimi. Imunoglobulinų kiekiai turi būti matuojami ir dokumentuojami prieš gydymą ir viso gydymo metu. Dažniausiai pasireiškiantis šalutinis poveikis: šlapimo takų infekcija, galvos, nugaros ir raumenų skausmai bei pykinimas. Nors statistinis reikšmingumas neįrodytas, inebilizumabas yra siejamas su padidėjusia krūties vėžio rizika. Aktyvi hepatito B infekcija ir aktyvi ar latentinės būsenos tuberkuliozė yra absoliučios kontraindikacijos gydymui inebilizumabu (63,64).

Satralizumabas – žmogiškasis monokloninis antikūnas, kuris jungiasi prie IL – 6 receptorių ir taip slopina jo medijuojamą uždegimo signalinį kelią. SAKuraSky ir SAKuraStar tyrimų metu nustatyta, kad gydymas satralizumabo monoterapija arba kombinacijoje su imunosupresuojančiais vaistais, statistiškai reikšmingai sumažina recidyvų riziką, ir yra saugus vartoti. Satralizumabas gali būti skiriamas kaip monoterapija arba derinyje su imunosupresine terapija NMOSD gydyti suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų, kuriems nustatomi AQP4 antikūniai. Sartralizumabas skiriamas poodinėmis injekcijomis po 120 mg 0, 2 ir 4 savaitėmis, o tuomet 120 mg kas 4 savaites. Sveikatos apsaugos darbuotojams apmokus pacientus, satralizumabą leisti į paodį, jie gali tai padaryti patys namuose. Tai buvo ypač svarbu ir padėjo užtikrinti gydymo tęstinumą Covid – 19 pandemijos metu (65). Prieš inicijuojant gydymą visus pacientus reikia tirti dėl hepatito B ir tuberkuliozės. Taip pat reikia įvertinti kepenų funkciją bei neutrofilų kiekį prieš pirmąją dozę, bei šiuos tyrimus atlikti bei vertinti viso gydymo metu. Dažniausiai pasireiškiantis šalutinis poveikis: nazofaringitas, galvos skausmas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, gastritas, bėrimai, galūnių ir sąnarių skausmai, nuovargis bei pykinimas. Aktyvi hepatito B infekcija ir aktyvi ar latentinės būsenos tuberkuliozė yra absoliučios kontraindikacijos gydymui satralizumabu (66,67).

Tocilizumabas- žmogiškasis IL – 6 receptorių antagonistas. Jis taip pat nėra patvirtintas MVA NMOSD gydymui. Tačiau egzistuoja tyrimai rodantys AQP4 – Ak kiekio sumažėjimą CSF vartojant tocilizumabą. Tocilizumabas yra efektyvesnis mažinant ligos paūmėjimų pasikartojimų tikimybę už gydymą imunosupresantais (gliukokortikoidais, azatioprinu, mitoksantronu). Jis yra skiriamas intraveniškai po 8 mg/kg (ne daugiau 800 mg) kas 4

savaite. Gydomas gali būti nutraukiamas dėl padidėjusių kepenų fermentų kiekio, neutropenijos ar trombocitopenijos. Dažniausi šalutiniai reiškiniai: dislipidemija, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, galvos skausmas, bei injekcijos vietos reakcijos (68,69).

Imunosupresinis gydymas AQP4 – IgG seropozityviems pacientams paprastai yra tęsiamas bent 5 metus. Tačiau, ekspertų teigimu, gydyti reikia visą gyvenimą. Pacientų sergančių NMOSD, gyvenimo kokybei pagerinti reikalingas simptominis gydymas ir kineziterapija. Gydymas antispazminiais, neuropatiniam skausmui gydyti skirtais vaistais ir antidepresantais lengvina šiems sutrikimams būdingus skausmingus toninius spazmus. Reguliari kineziterapija, įvairūs įtvarai, botulino toksino injekcijos palengvina pacientų judėjimą (70).

## **PROGNOZĖ**

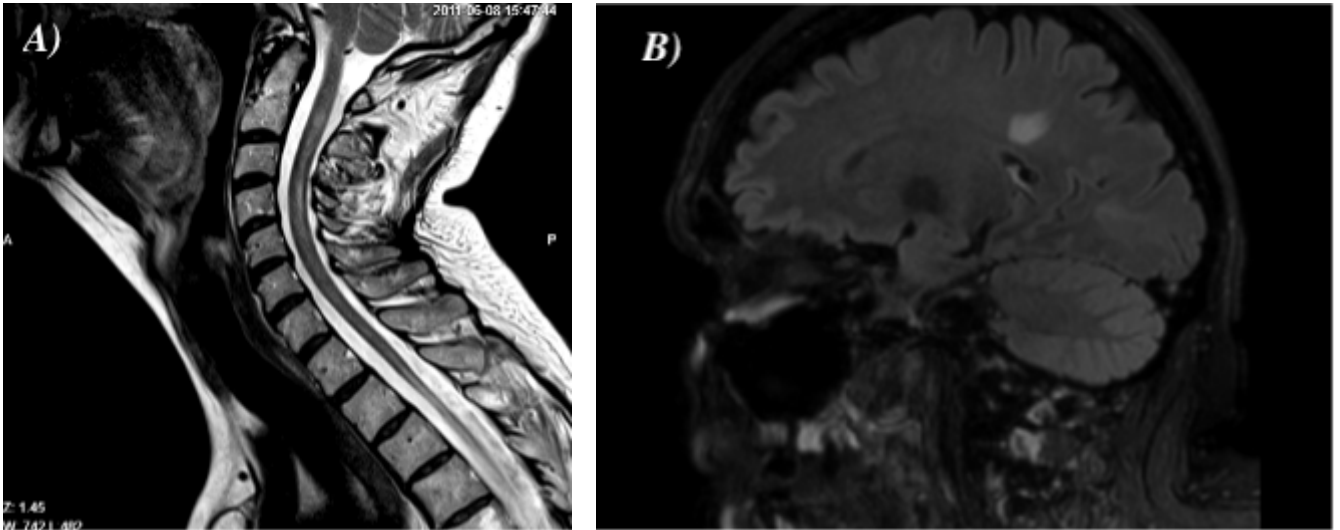
Negydamas NMOSD, ligai būdinga bloga prognozė. Natūrali šių sutrikimų eiga yra palaišnis, dėl pasikartojančių ligos paūmėjimų, paciento būklės blogėjimas: prastėjanti rega, motoriniai, sensoriniai ir šlapimo pūslės funkcijos deficitai. Priešingai nei kitų demielinizuojančių ligų atveju (pvz., IS) negrįžtama negalia progresuoja trigubai greičiau. Blogos prognozės žymenys yra dažni ligos recidyvai pirmaisiais dviem metais, sunkus pirmasis ligos paūmėjimas, vyresnis amžius ligos pradžioje, bei sirgimas kitomis autoimuninėmis ligomis (27,71). Esant gerai ligos kontrolei gydant imunosupresantais, seropozityvių pacientų kraujo serume šie antikūnai gali būti nebeaptinkami. NMOSD pacientai dažniausiai miršta dėl neurogeninės kilmės kvėpavimo nepakankamumo, dėl kaklinės dalies nugaros smegenų pažeidimo išplitimo į smegenų kamieną, dėl pirminių smegenų kamieno pažeidimo židinių arba infekcinių komplikacijų. Negydamas ligos mirštamumas per pirmuosius dešimt metų po ligos diagnozavimo siekia 20-25% (72).

## **KLINIKINIS ATVEJIS**

62 metų baltaodė pacientė, serganti gretutinėmis ligomis: dislipidemija ir pirmine arterine hipertenzija (PAH).

Primieji ligos simptomai pasireiškė 42 metų amžiuje (2003.04) persirgus gripu. Atsirado dešinės kojos parestezija (per kelias valandas pakilusi nuo pėdos iki juosmens), stuburo MRT reikšmingų pakitimų nestebėta. Po kelių mėnesių (2003.08 mėn.) išsivysčius abiejų kojų parestezijoms hospitalizuota į Visagino ligoninę, blogėjant būklei perkelta į Respublikinę Vilniaus universitetinę ligoninę (RVUL) Neurologijos skyrių. RVUL Neurologijos skyriuje pacientės būklė blogėjo toliau – išsivystė apatinė paraparezė, susilaikė šlapimas. Įtariant

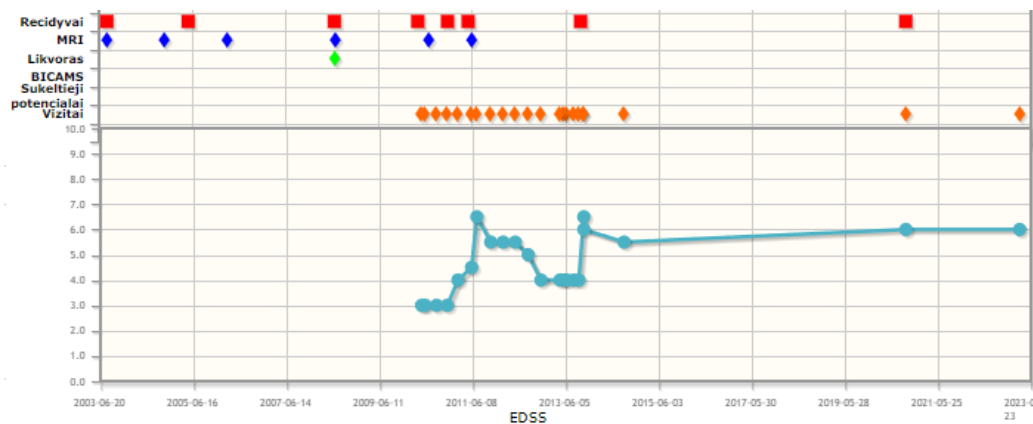
poinfekcinę radikulomielopatiją tolesnei diagnostikai ir gydymui perkelta į VUL SK Nervų ligų skyrių. Atliktame stuburo kaklinės dalies MRT rasti demielinizuojantys židiniai. Diagnozuota išsėtinė sklerozė, recidyvuojanti-remituojanti eiga, paūmėjimas. Skirta intraveninė metilprednizolono pulsterapija (suminė dozė 5,5 gr.), vėliau gydymas tęstas peroraliniais gliukokortikoidais. Savijauta po gydymo pagerėjo – simptomai regresavo. 2004 11 mėn. atliktas galvos smegenų MRT – be pakitimų. 2005.05 mėn. vėl pasilpo kojos, gydyta RVUL, pritarta **išsėtinės sklerozės recidyvuojančios - remituojančios eigos** diagnozei, taikytas gydymas intraveniniu metilprednizolonu ir plazmaferezėmis. Kartojantis paūmėjimams, progresuojant negaliai VULSK Neurologijos centre konsiliumo sprendimu (2007.03) pradėtas imunomoduliuojantis IS gydymas **glatiramero acetatu** 20 mg \* 1 k/d po oda. Jį pacientė vartojo pusantrų metų. Nepaisant skiriamo imunomoduliuojančio gydymo recidyvai kartojosi - 2008.04 mėn. ir 2008.06 mėn. gydyta Visagino ligoninėje, skirta intraveninė metilprednizolono pulsterapija. 2008.06 mėn. perkelta į VUL SK Nervų ligų skyrių, nes pacientės būklė toliau blogėjo - išsivystė apatinė paraparezė su dubens organų funkcijos sutrikimu (EDSS 4,5 balo). Atlikta juosmeninė punkcija: IgG indeksas – 0,65 (norma), oligokloninės juostos (+). Taikytas gydymas metilprednizolono pulsterapija ir plazmaferezėmis. EDSS balas pagerėjo iki 3,5 balo. 2010.04 mėn. liga recidyvavo (išsivystė spastinė paraparezė ir dubens organų funkcijos sutrikimas), pacientė gydyta metilprednizolono pulsterapija iki klinikinio pagerėjimo. 2010.05 mėn. (EDSS 3 balai) konsiliumo sprendimu atnaujinamas imunomoduliuojantis gydymas glatiramero acetatu 20 mg \* 1 k/d po oda. Vartojant gydymą paūmėjimai kartojosi 2010.12 mėn., 2011.03 mėn. ir 2011.05 mėn., jų metu pacientės būklė stipriai pablogėjo, EDSS padidėjo iki 7 balų. Stuburo kaklinės dalies MRT stebėti daugybiniai susiliejančios patologiniai židiniai kaklinėje ir krūtininėje nugaros smegenų dalyse su Th2-4 srities nugaros smegenų atrofija. Galvos smegenų MRT buvo matomas dešinys parietalinis periventrikulinis židinis būdingas demielinizuojančiam susirgimui, bei kiti smulkūs židiniai diferencijuotini su nespecifiniais kraujagysliniais pažeidimais (1 paveiksle).



**1 paveikslas.** A) Stuburo kaklinės dalies MRT (T2W, sagitalinė plokštuma) – nugaros smegenyse ties C2 (4x5mm) ir C4 (~10x3mm) bei palei nugaros smegenų centrinių kanalą Th2 - Th5 lygyje matomi hiperintensinio židiniai, neaiškių ribų, Th3 - Th4 lygyje nugaros smegenų suplonėjimas iki 4 mm. B) Galvos smegenų MRT (T2W Flair, sagitalinė plokštuma) - hiperintensinis paraventriculinis demielinizacijos židinis.

Sparčiai blogėjant pacientės savijautai 2011.07 mėn. neurologų konsiliumo metu nutarta, skirti intraveninę **Mitoksantroną**, kas 3 mėnesius pagal kūno paviršiaus plotą. Pacientė gydymą toleravo gerai, šalutinių reakcijų nestebėta. Gydymo fone būkė ženkliai pagerėjo – ligos paūmėjimai nesikartojė, EDSS balas sumažėjo nuo 7,0 iki 4 balų. Baigus mitoksantrono kursą pasikartojus nesunkiam paūmėjimui konsiliumo metu (2013.04 mėn.) nutarta skirti imunomoduliuojantį gydymą **Interferonu beta 1a** (Rebif) 44 mikrog 3 k/sav po oda. Subjektyviai pacientė gydymą toleravo gerai, tačiau vartojant pilną dozę stebėta kliniškai asimptomė leukopenija. Pradėjus gydymą interferonu beta kartojos sunkūs recidyvai, progresavo negalia (paūmėjimų metu skirtas gydymas metilprednizolno pulsterapija). Kartojantis recidyvams, atsiradus galimybei nustatyti Ak prieš AQP4 bei nustačius teigiamus, peržiūrėjus ligos kriterijus praėjus 11 metų nuo pirmųjų simptomų (2014.02 mėn.), patvirtinta **Optinio neuromielito diagnozė**. Skirtas gydymas imunosupresine terapija – **Azatioprinu** (po 50 mg 2 k/d). Ligos paūmėjimų vartojant Azatiopriną nuo 2014 m. iki 2020 m. nebuvo. Pasikartojus paūmėjimui (pradėjo veržti juosmenį, pasilpo kojos, pablogėjo eisena) 2020 m. spalio mėn. pradėtas gydymas **Satralizumabu** (120 mg po oda kas 4 sav.). Ligos paūmėjimų nuo gydymo pradžios nebuvo, negalia išlieka stabili (EDSS 6,0 balai), šalutinių reiškinių

vartojant Satralizumabą nestebėta. Pacientės negalios dinamika, ligos recidyvų dažnis pavaizduoti 3 paveiksle.



**3 paveikslas.** EDSS įverčių dinamika ir ligos recidyvų dažnis

## DISKUSIJA

NMOSD yra reta autoimuninė demielinizuojanti CNS liga, dažniausiai pažeidžianti regos nervus ir nugaros smegenis. Dėl klinikinio panašumo į išsėtinę sklerozę, bei ne visose laboratorijose vykdomo specifinių Ak nustatymo, NMOSD dažnai nediagnozuojamas ir netinkamai gydomas (1). CNS, dažniausiai baltosios medžiagos, pažeidimai (angl. *white matter lesions WML*), kuriems būdingas hiperintensinis signalas T2 MRT vaizduose, yra vieni iš plačiausiai diagnozuojamų radiologinių pakitimų suaugusiems pacientams (73). Tam tikroms CNS, cerebrovaskulinėmis ar sisteminėmis ligoms yra būdingi panašūs WML, dėl to kyla diagnostinių dilemų, bei klaidingų diagnozių rizika. Specifinių neurologinių simptomų pobūdis, klinikinis ištyrimas, vaizdiniai ir laboratoriniai tyrimai bei specifiniai serologiniai žymenys yra labai svarbūs tiksliai diagnozei (74). Nepakankamai greita NMOSD diagnostika vis dar yra dažna problema, susijusi su reikšminga rizika pacientui ir didelėmis finansinėmis išlaidomis (75). Aprašytame klinikiniame atveju, nuo pirmųjų simptomų iki tikslios klinikinės diagnozės praėjo 11 metų, dėl menko sutrikimo žinomumo ir galimybės, nustatyti specifinius Ak Lietuvoje, nebuvimo, didžiąją dalį šio laikotarpio pacientei buvo klaidingai diagnozuota remituojančios – recidyvuojančios eigos išsėtinė sklerozė. Tyrimų duomenimis, pavėluotos NMOSD diagnozės nustatymo trukmė vidutiniškai siekia  $5,28 \pm 6,89$  metus ir yra ilgesnė vyrams, palyginti su moterimis ( $p = 0,056$ ), o negydymo arba netinkamo gydymo laikas yra labai svarbus (75). Tikėtina, kad klaidinga diagnozė kyla dėl neteisingo diagnostinių kriterijų taikymo arba nesant galimybės atlikti imunologinių tyrimų. Lenkijoje atlikto tyrimo duomenimis, tik 16% pacientų nuo ligos pradžios buvo įtartas NMOSD,



visiems kitiems buvo klaidingai diagnozuotas nepatikslintas demielinizuojantis sindromas, ON arba IS (75). 2020 metų Truven Health Analytics, plačiai sveikatos tyrimams naudojamos duomenų bazės, duomenimis daugiau nei 7 % pacientų, kuriems diagnozuota IS, iš tikrųjų sirgo NMOSD (76). Papildomi diagnostiniai sunkumai kyla ir dėl to, kad kai kurių tyrimų duomenimis net 18% NMOSD pacientų likvoro nustatomos OJ, kurios būdingos pacientams, sergantiems IS (IS metu, OJ likvoro randamos 80-90% atvejų) (35,77). Klaidinga IS diagnozė turi klinikinių, psichosocialinių ir ekonominių pasekmių pacientams ir visai sveikatos apsaugos sistemai (78). Šie pacientai negauna tinkamo gydymo bei gali būti gydomi nereikalingais ligą modifikuojančiais vaistais, kurie blogina NMOSD pacientų būklę. NMOSD yra progresuojanti liga ir kiekvienas jos paūmėjimas sukelia vis didesnio laipsnio negrįžtamą negalią ir smarkiai mažina pacientų gyvenimo kokybę (79,80). NMOSD gydymas yra sudėtingas dėl ligos kompleksiško ir retumo. Dabar gydymo metodai labiausiai orientuojasi į paūmėjimų ir negalios progresavimo prevenciją. Kortikosteroidai yra labai plačiai naudojami šio spektro sutrikimų gydymui, tačiau jų efektyvumas yra trumpalaikis, o ilgalaikis vartojimas sukelia daug šalutinių reiškinių (6). Imunosupresuojantis, atkryčių prevencijai skiriamas, gydymas azatioprinu ir mikofenolato mofetiliu taip pat sukelia daug nepageidaujamų reiškinių. Yra tyrimų įrodančių, kad rituksimabas efektyviau apsaugo nuo ligos recidyvų, gerina neurologines išėtis bei sukelia mažiau nepageidaujamų reiškinių, nei azatioprinas ir mikofenolato mofetilis (81). Pastaraisiais metais sukurta nauja biologinė terapija suteikia vilties NMOSD sergantiems pacientams ir gali būti laikoma reikšminga pažanga autoimuninių ligų gydymo srityje. Tikėtina, kad šie vaistai lemia geresnius gydymo rezultatus ir sukelia mažesnę šalutinį poveikį, lyginant su tradiciniais imunosupresiniais vaistais. 2021 metų meta analizės, lyginančios maisto ir vaistų administracijos registruotus NMOSD vaistus (ekulizumabą, inebilizumabą ir satralizumabą) duomenimis, ekulizumabas, monoterapija ar kartu su imunosupresantais, stipriau nei kiti du mažina ligos recidyvų riziką. Komplemento C5 komponento inhibicija yra tinkamesnė NMOSD remisijai palaikyti, nei platesnio veikimo spektro vaistai (82). 2022 metų studijos, lyginančios 24 tyrimų duomenis apie NMOSD gydymą 7 vaistais (ekulizumabu, inebilizumabu, satralizumabu, rituksimabu, tocilizumabu, azatioprinu ir mikofenolato mofetiliu), duomenimis ekulizumabas taip pat buvo efektyviausias vaistas recidyvų prevencijai (83). Tikėtina, kad iš dalies skiriamo vaisto pasirinkimą nulemia jo kaina. Eculizumabas, paskutinių tyrimų duomenimis pats efektyviausias, tačiau taip pat ir pats brangiausias biologinės terapijos vaistas (84). 2023 metais ACTRIM (Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis)

konferencijoje pristatyti duomenys, kuriuose 9 iš 10 Satralizumabu gydytų NMOSD pacientų ligos recidyvai nepasikartojo (85).

## IŠVADOS

Paskutiniaisiais dešimtmečiais, optinio neuromielito spektro sutrikimų diagnostikoje ir gydyme padaryta didžiulė pažanga. Akvaporino – 4 antikūnų nustatymas leidžia tiksliau diagnozuoti sutrikimą, diferencijuoti jį nuo kitų demielinizuojančių ligų ir kurti naujus specifinius vaistus. Tačiau, neteisinga arba vėlyva optinio neuromielito spektro sutrikimo diagnozė vis dar yra realybė. Atidėtas recidyvų remisijos dažnį mažinantis pacientų gydymas lemia ženkliai greitesnį ligos progresavimą prastesnę gyvenimo kokybę. Naujos biologinės terapijos taikymas ilgalaikiai recidyvų prevencijai suteikia daug vilties, tačiau vis dar trūksta ilgesnės trukmės, didesnės apimties tyrimų vertinančių jų saugumą ir efektyvumą. Be to, kai kuriems pacientams šių gydymo būdų prieinamumą riboja didelė kaina.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Contentti EC, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 8];18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8444436/>
2. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol*. 2020;11:501.
3. Holroyd K, Manzano G, Levy M. Update on Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020 Nov;31(6):462–8.
4. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, Pittock SJ, Mandrekar J, et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011 Aug 16;77(7):659–66.
5. Huh SY, Kim SH, Hyun JW, Joung AR, Park MS, Kim BJ, et al. Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*. 2014 Nov 1;71(11):1372–8.
6. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2007 Sep;13(8):968–74.
7. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016 Nov 1;73(11):1342–8.

8. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*. 2013 Jan 15;10(1):797.
9. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Feb 1;88(2):137–45.
10. Giovannoni F, Quintana FJ. The Role of Astrocytes in CNS Inflammation. *Trends Immunol*. 2020 Sep;41(9):805–19.
11. Gaudet AD, Fonken LK. Glial Cells Shape Pathology and Repair After Spinal Cord Injury. *Neurotherapeutics*. 2018 Jul;15(3):554–77.
12. Nutma E, van Gent D, Amor S, Peferoen LAN. Astrocyte and Oligodendrocyte Cross-Talk in the Central Nervous System. *Cells*. 2020 Mar 3;9(3):600.
13. Verkman AS. Aquaporins in Clinical Medicine. *Annu Rev Med*. 2012;63:303–16.
14. Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2003 Dec;4(12):991–1001.
15. Kim SM, Go MJ, Sung JJ, Park KS, Lee KW. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch Neurol*. 2012 Aug;69(8):1026–31.
16. Anti-Aquaporin-1 Autoantibodies in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders | PLOS ONE [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0074773>
17. Takeshita Y, Obermeier B, Cotleur AC, Spampinato SF, Shimizu F, Yamamoto E, et al. Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier in vitro. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2017 Jan;4(1):e311.
18. Ratelade J, Zhang H, Saadoun S, Bennett JL, Papadopoulos MC, Verkman AS. Neuromyelitis optica IgG and natural killer cells produce NMO lesions in mice without myelin loss. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2012 Jun;123(6):861–72.
19. Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, Zamvil SS, Hemmer B, Tedder TF, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2015 May 7;2(3):e104.
20. Graf J, Mares J, Barnett M, Aktas O, Albrecht P, Zamvil SS, et al. Targeting B Cells to Modify MS, NMO, and MOGAD: Part 1. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2021 Jan;8(1):e918.
21. Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T, Nakamura M, Kishida H, et al. Plasmablasts as migratory IgG-producing cells in the pathogenesis of neuromyelitis optica. *PloS One*. 2013;8(12):e83036.
22. Bukhari W, Clarke L, O'Gorman C, Khalilidehkordi E, Arnett S, Prain KM, et al. The clinical profile of NMO in Australia and New Zealand. *J Neurol*. 2020 May 1;267(5):1431–43.

23. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177–89.
24. Papais-Alvarenga RM, Carellos SC, Alvarenga MP, Holander C, Bichara RP, Thuler LCS. Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2008 Jan;126(1):12–6.
25. Differences in clinical features between optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders and in multiple sclerosis - Jindapa Srikajon, Sasitorn Siritho, Chanon Ngamsombat, Naraporn Prayoonwiwat, Niphon Chirapapaisan, , Siriraj Neuroimmunology Research Group, Siriraj Neuroimmunology Research Group, 2018 [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2055217318791196>
26. Chitnis T, Ness J, Krupp L, Waubant E, Hunt T, Olsen CS, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. *Neurology*. 2016 Jan 19;86(3):245–52.
27. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic’s Neuromyelitis Optica. *J Neurol*. 2004 Jan;251(1):47–52.
28. Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: A cross-sectional study. *Neurology*. 2011 Aug 16;77(7):652–8.
29. Elson L, Townsend T, Mutch K, Das K, Boggild M, Nurmikko T, et al. Neuropathic pruritus (itch) in neuromyelitis optica. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2013 Apr;19(4):475–9.
30. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005 Nov 8;65(9):1479–82.
31. Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica | Demyelinating Disorders | JAMA Neurology | JAMA Network [Internet]. [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/790890>
32. Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, Yaguchi H, Yabe I, Nishizawa M, et al. Symptomatic Narcolepsy in Patients With Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis: New Neurochemical and Immunological Implications. *Arch Neurol*. 2009 Dec 1;66(12):1563–6.
33. Newey CR, Bermel RA. Fulminant cerebral demyelination in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011 Jul 12;77(2):193–193.
34. Kim SM, Waters P, Woodhall M, Kim YJ, Kim JA, Cheon SY, et al. Gender effect on neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin4-immunoglobulin G. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2017 Jul;23(8):1104–11.
35. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol*. 2014 May 1;176(2):149–64.

36. Sherman E, Han MH. Acute and Chronic Management of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Curr Treat Options Neurol*. 2015 Nov;17(11):48.
37. Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Abe M, Ishii T, Fujimori J, et al. Progressive patterns of neurological disability in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Sci Rep*. 2020 Aug 17;10(1):13890.
38. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, Lennon VA, Lucchinetti CF, McKeon A, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol*. 2015 Jan;72(1):81–7.
39. Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, Jenkins SM, Quek AML, Smith CY, et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2013 Oct 1;81(14):1197–204.
40. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014 Feb 11;82(6):474–81.
41. Juryńczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernandez A, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain J Neurol*. 2017 Dec 1;140(12):3128–38.
42. Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, Tantsis EM, Reddel SW, Henderson APD, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2016 Apr;22(4):470–82.
43. Cassinotto C, Deramond H, Olindo S, Aveillan M, Smadja D, Cabre P. MRI of the spinal cord in neuromyelitis optica and recurrent longitudinal extensive myelitis. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 2009 Oct;36(4):199–205.
44. Tatekawa H, Sakamoto S, Hori M, Kaichi Y, Kunimatsu A, Akazawa K, et al. Imaging Differences between Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders and Multiple Sclerosis: A Multi-Institutional Study in Japan. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Jul;39(7):1239–47.
45. Brain Involvement in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders | Demyelinating Disorders | *JAMA Neurology* | JAMA Network [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/1107913>
46. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmun Rev*. 2018 Mar 1;17(3):195–200.
47. J S, M B, M C, Rq H, Z I, X M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Feb 18];17(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20528913/>
48. Collongues N, de Seze J. Current and future treatment approaches for neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Mar;4(2):111–21.

49. Songthammawat T, Srisupa-Olan T, Siritho S, Kittisares K, Jitprapaikulsan J, Sathukitchai C, et al. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: Intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous ivmp and PLEX. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Feb;38:101506.
50. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):206–16.
51. Abboud H, Petrak A, Mealy M, Sasidharan S, Siddique L, Levy M. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler J*. 2016 Feb 1;22(2):185–92.
52. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apheresis*. 2019 Jun;34(3):171–354.
53. Li X, Tian DC, Fan M, Xiu Y, Wang X, Li T, et al. Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Sep;44:102325.
54. Neuromyelitis-optica-spectrum-disorders-NMOSD-CV3.pdf [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.blood.gov.au/system/files/Neuromyelitis-optica-spectrum-disorders-NMOSD-CV3.pdf>
55. Kowarik MC, Soltys J, Bennett JL. The Treatment of Neuromyelitis Optica. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2014 Mar;34(1):70–82.
56. Jacob A, McKeon A, Nakashima I, Sato DK, Elson L, Fujihara K, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):922–30.
57. Mealy MA, Kessler RA, Rimler Z, Reid A, Totonis L, Cutter G, et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2018 Jun 7;5(4):e468.
58. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr 1;92(4):663–79.
59. Comparison of Relapse and Treatment Failure Rates Among Patients With Neuromyelitis Optica: Multicenter Study of Treatment Efficacy | Demyelinating Disorders | JAMA Neurology | JAMA Network [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/1815001>
60. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017 Sep;264(9):2003–9.
61. Palace J, Wingerchuk DM, Fujihara K, Berthele A, Oreja-Guevara C, Kim HJ, et al. Benefits of eculizumab in AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorder: Subgroup

- analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jan;47:102641.
62. Eculizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder | NEJM [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1900866>
  63. J Tullman M, Zabeti A, Vuocolo S, Dinh Q. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurodegener Dis Manag*. 2021 Oct;11(5):341–52.
  64. Frampton JE. Inebilizumab: First Approval. *Drugs*. 2020;80(12):1259–64.
  65. Yamamura T, Weinshenker B, Yeaman MR, De Seze J, Patti F, Lobo P, et al. Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAKuraSky and SAKuraStar. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Oct 1;66:104025.
  66. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402–12.
  67. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114–24.
  68. Kieseier BC, Stüve O, Dehmel T, Goebels N, Leussink VI, Mausberg AK, et al. Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses. *JAMA Neurol*. 2013 Mar 1;70(3):390–3.
  69. Zhang C, Zhang M, Qiu W, Ma H, Zhang X, Zhu Z, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May 1;19(5):391–401.
  70. Carroll WM, Fujihara K. Neuromyelitis Optica. *Curr Treat Options Neurol*. 2010 May 1;12(3):244–55.
  71. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*. 2003 Mar 11;60(5):848–53.
  72. Weinstock-Guttman B, Miller C, Yeh E, Stosic M, Umhauer M, Batra N, et al. Neuromyelitis optica immunoglobulins as a marker of disease activity and response to therapy in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2008 Sep;14(8):1061–7.
  73. Habes M, Sotiras A, Erus G, Toledo JB, Janowitz D, Wolk DA, et al. White matter lesions: Spatial heterogeneity, links to risk factors, cognition, genetics, and atrophy. *Neurology*. 2018 Sep 4;91(10):e964–75.
  74. Wildner P, Stasiołek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jan;37:101452.

75. Szewczyk AK, Papuć E, Mitosek-Szewczyk K, Woś M, Rejdak K. NMOSD—Diagnostic Dilemmas Leading towards Final Diagnosis. *Brain Sci.* 2022 Jul;12(7):885.
76. Avasarala J, Pettigrew C, Sutton P, Guduru Z, Gurwell J, Sokola BS, et al. Can a diagnosis of multiple sclerosis be made without ruling out neuromyelitis optica spectrum disorder? *Mult Scler Relat Disord.* 2020 May;40:101949.
77. Carta S, Ferraro D, Ferrari S, Briani C, Mariotto S. Oligoclonal bands: clinical utility and interpretation cues. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022 Sep;59(6):391–404.
78. “Undiagnosing” multiple sclerosis | *Neurology* [Internet]. [cited 2023 Apr 16]. Available from: <https://n.neurology.org/content/78/24/1986>
79. Seok JM, Choi M, Cho EB, Lee HL, Kim BJ, Lee KH, et al. Fatigue in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and its impact on quality of life. *PLoS ONE.* 2017 May 23;12(5):e0177230.
80. Mealy MA, Mossburg SE, Kim SH, Messina S, Borisow N, Lopez-Gonzalez R, et al. Long-term disability in neuromyelitis optica spectrum disorder with a history of myelitis is associated with age at onset, delay in diagnosis/preventive treatment, MRI lesion length and presence of symptomatic brain lesions. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Feb;28:64–8.
81. Magdalena C, Clarissa A, Sutandi N. Comparative Analysis of Treatment Outcomes in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Treated with Rituximab, Azathioprine, and Mycophenolate Mofetil: A Systematic Review and Meta-analysis. *Innov Clin Neurosci.* 2022;19(4–6):51–64.
82. Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder | *SpringerLink* [Internet]. [cited 2023 May 4]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40120-021-00295-8>
83. Luo J, Yu J, Sui Z, Zhong Y, Zheng Q, Li L. Comparison on the effect of seven drugs to prevent relapses of neuromyelitis optica spectrum disorders: A modeling analysis of literature aggregate data. *Int Immunopharmacol.* 2022 Sep 1;110:109004.
84. Georgia TJW PharmD, BCPP, BCPS, BCGP, CPE Senior Manager, Pharmacy Operations Peach State Health Plan Atlanta, Georgia Adjunct Clinical Assistant Professor of Pharmacy Practice Philadelphia College of Osteopathic Medicine School of Pharmacy Suwanee, Georgia Dongsun Kim, PharmD Senior Clinical Pharmacist Peach State Health Plan Atlanta, Georgia Adjunct Clinical Assistant Professor of Pharmacy Practice Mercer University College of Pharmacy Atlanta, Georgia Chaston D Ransom, PharmD Clinical Pharmacist Peach State Health Plan Atlanta. Diagnosing and Managing Neuromyelitis Optica [Internet]. [cited 2023 May 4]. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/diagnosing-and-managing-neuromyelitis-optica>
85. Beneficial Response Observed With Satralizumab After Switching From Other NMOSD Treatments [Internet]. *Neurology live.* 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.neurologylive.com/view/beneficial-response-observed-satralizumab-after-switching-from-other-nmosd-treatments>



## PRIEDAI

**Priedas 1.** Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų leidimas klinikinio atvejo aprašymui.

ORIGINALAS NEBŪS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA  
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ  
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto  
Dekanui prof. D. Jatužiui  
[mf@mf.vu.lt](mailto:mf@mf.vu.lt)

2023-03-13 Nr. SR-1632  
| 2023-03-09 Nr. GR-2265

[martynasveikataite@gmail.com](mailto:martynasveikataite@gmail.com)

### DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Martyna Sveikaitė** rengdama mokslinį darbą „Optinio neuromielito spektro sutrikimai ir nauja biologinė terapija. Klinikinis atvejis“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateiktos pacientės duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė N. Giedraitienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja  
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

M. Skardžiūtė [klinikiniai.tyrimai@santa.lt](mailto:klinikiniai.tyrimai@santa.lt)