

مروری بر آخرین معیارهای کلینیکی و آزمایشگاهی در تشخیص بیماری‌های ایمونولوژیک مولتیپل اسکلروز و نورومیلیت اپتیکا در سیستم اعصاب مرکزی

● دکتر فاطمه نصری

دکترای تخصصی ایمونولوژی، استادیار
دانشکده پیراپزشکی شیراز



● دکتر صدیقه شریف زاده

دکترای علوم آزمایشگاهی، دکترای تخصصی
ایمونولوژی، استادیار دانشکده پیراپزشکی شیراز،
مرکز تحقیقات علوم و فناوری تشخیص آزمایشگاه



sharifsd@sums.ac.ir

چکیده

در مایع مغزی نخاعی این دو بیماری می‌باشد به طوری که در مولتیپل اسکلروزیس، این باند در ۸۵٪ بیماران دیده می‌شود ولی در بیماران NMOSD این باند همراه با پلیوسیتوز و حضور نوتروفیل و ائوزینوفیل تنها در ۱۵ تا ۳۰٪ مایع مغزی نخاعی این بیماران قابل مشاهده است. معیارهای ۲۰۱۷ که توسط McDonald طبقه بندی شده است به تشخیص دقیق‌تر بیماری مولتیپل اسکلروز کمک می‌کند و جهت تشخیص بیماری NMOSD پنل بین المللی تشخیص بیماری NMO در سال ۲۰۱۵ با به کار گرفتن اطلاعات مربوط به مطالعات سیستماتیک معیارهایی را تدوین کرده است که در این مقاله به آن پرداخته شده است.

کلمات کلیدی: مولتیپل اسکلروز، معیارهای مک دونالد، انگشتان داوسون، نورومیلیت اپتیکا، آکوپورین ۴، باند الیگوکلونال مولتیپل اسکلروز (MS) یک اختلال دمیالنه التهابی مزمن سیستم عصبی مرکزی (CNS) است که شایع‌ترین علت ناتوانی عصبی غیر ترومایی در بین افراد جوان در نیم

بیماری مولتیپل اسکلروز (MS) و اختلالات طیف نورومیلیت اپتیکا (NMOSD) هر دو جزء بیماری‌های از بین برنده میلین سیستم عصبی مرکزی هستند و علائم مشابهی مانند تورم عصب بینایی (Optic Neuritis) و تورم میلین دارند. در بیماری مولتیپل اسکلروز ضایعات سیستم عصبی مرکزی بیشتر در ستون پشتی و جانبی طناب نخاعی^۱ و نیز در مغز (انگشتان داوسون^۲) دیده می‌شوند. در NMOSD ضایعات بیشتر در طناب نخاعی و عصب بینایی محدود می‌شوند. در میلیت حاد، ضایعات میلیت عرضی با گستره طولی^۳ (LETM) به معنای درگیری بیشتر از سه مهره با تمایل به سمت ماده خاکستری، یکی از مشخصات NMOSD می‌باشد. در صورتی که در میلیت مولتیپل اسکلروز درگیری از نظر طولی کوتاه‌تر است. یکی از یافته‌های مهم در بیماری NMOSD وجود آنتی بادی بر علیه Aquaporin-4 است که این اتو آنتی بادی با مکانیسم‌های متعدد می‌تواند آستروسیت‌ها را تخریب کند. علاوه بر این تفاوت‌ها وجود باند الیگوکلونال^۴ (OCB)

- 1- Dorsal and lateral column of spinal cord
- 2- Dawson fingers
- 3- longitudinally extensive transvers myelitis
- 4- oligo clonal band



ساقه مغز، مخچه، اعصاب بینایی و طناب نخاعی ممکن است تشکیل شود اما درگیری اعصاب محیطی نادر است. ضایعات در ماده سفید اعصاب مرکزی از طریق MRI قابل مشاهده است. ضایعات علامت دار در مکان‌هایی تشکیل می‌شوند که رشته‌های عصبی برای انجام یک عملکرد مشترک همگرا می‌شوند.

علائم تیپیکال بیماری RRMS شامل التهاب اعصاب بینایی با کاهش دید در یک چشم^۸ و میلیت همراه با ضعف و بی‌حسی در اندام‌های انتهایی و سندرم ساقه مغزی^۹ که به صورت گفتار نامفهوم، اشکال در بلع، عدم تعادل، لرزش و دوبینی همراه است.

در اغلب موارد بیماران MS با دوره کلینیکی اولیه (ابتدای بیماری) بعد از اولین عود عملکرد آن‌ها به طور نسبی یا کامل بهبود می‌یابند. در ادامه بیماری افزایش دمای بدن در نتیجه ورزش و یا دوش گرم موجب بروز مجدد علائم می‌شود به این پدیده Uhthoff گفته می‌شود (۲،۳).

۲- بیماری مولتیپل اسکلروز پیشرونده ثانویه^{۱۱} (SPMS)
در طول دوره RRMS تعداد موارد عود در طول زمان کاهش می‌یابد و گاهی به طور کامل ناپدید می‌شود با این وجود در اکثر موارد این بیماران وارد مرحله پیشرونده ثانویه می‌شوند که در این مرحله مجموعه‌ای از عدم توانایی‌ها مانند اختلالات عصبی، فلج یک طرفه، عدم تعادل در راه رفتن شایع می‌باشد.
در این مرحله زوال عقل زیر قشری^{۱۱} بیشتر قابل تشخیص است.

اکثر بیماران RRMS بعد از ۱۰ تا ۲۰ سال وارد مرحله SPMS می‌شوند مطالعات نشان داده که اگر بیماران RRMS زودتر تشخیص داده و درمان شوند احتمال بدتر شدن بیماری و ورود به مرحله SPMS کاهش می‌یابد (۲،۳).

کره غربی است. اگرچه مولتیپل اسکلروز در شمال آمریکا و اروپا به طور وسیعی گزارش شده است اما در مناطقی مانند آسیا و خاورمیانه شایع‌تر می‌باشد متوسط سن بروز علائم ۲ تا ۲۸ سال است. شیوع مولتیپل اسکلروز به دلایل ناشناخته‌ای در حال افزایش است. خوشبختانه پیشرفت زیادی جهت درمان فرم عود کننده بیماری مولتیپل اسکلروز در طول ۲۰ سال گذشته انجام شده است.

عوامل اصلاح کننده مولتیپل اسکلروز^۵ به طور چشم‌گیری ریسک عود^۶ بیماری و تشکیل ضایعات را کاهش می‌دهد. علیرغم همه این موفقیت‌ها هنوز چالش‌های زیادی در جهت درمان بیماران مولتیپل اسکلروز فرم پیشرونده وجود دارد (۱). این مقاله مروری به فرم‌های مختلف بیماری مولتیپل اسکلروز و بیماری NMOSD به عنوان بیماری‌های مربوط به سیستم عصبی مرکزی و همچنین به موارد تشخیص افتراقی بیماری مولتیپل اسکلروز از NMOSD می‌پردازد.

□ فرم‌های مختلف بیماری MS

۱- بیماری مولتیپل اسکلروز فرم عود کننده و خاموش شونده^۷ RRMS
اکثریت بیماران (۹۰-۸۵٪) فرم عود کننده - خاموش شونده را نشان می‌دهند که با دوره‌هایی از عدم عملکرد نورولوژیکی (relapse) و یا دوره‌های بدون علائم بیماری (remission) مشخص می‌شود. فراوانی عود MS بین بیماران در طول دوره‌های مختلف بیماری متفاوت است.

تا کنون هیچ ویژگی کلینیکی یا بیومارکری که نشان دهنده عود باشد شناسایی نشده است. علائم و نشانه‌های عود بیماری متفاوت و غیرقابل پیش بینی است به طوری که ضایعات در هر جایی از سیستم عصبی مرکزی شامل مخ،

- 5- DMAs: disease -modifying agents
- 6- relapse
- 7- relapsing remitting MS (RRMS)
- 8- optic neuritis with monocular visual deficits
- 9- Brainstem syndrome
- 10- secondary progressive Multiple Sclerosis
- 11- subcortical dementia

□ تشخیص بیماری مولتیپل اسکلروز

پر استفاده ترین دستورالعملی که برای تشخیص بیماری مولتیپل اسکلروز استفاده می‌شود معیارهای McDonald است که اولین بار در سال ۲۰۰۱ و بعد از آن در سال ۲۰۰۵ و ۲۰۱۰ مرور و به روز رسانی شد و در حال حاضر آخرین به روز رسانی معیارهای مک دونالد مربوط به سال ۲۰۱۷ می‌باشد معیارهای مک دونالد جهت تشخیص بیماری مولتیپل اسکلروز مربوط به، به روز رسانی ۲۰۱۰ و ۲۰۱۷ در جدول یک و دو به آن اشاره شده است (۳،۴).

۳- بیماری مولتیپل اسکلروز اولیه پیشرونده^{۱۲} (PPMS)

PPMS در دهه پنجم و ششم زندگی بروز پیدا می‌کند و میزان شیوع آن در بین مردان و زنان برابر است ولی RRMS در دهه‌های پایین‌تر زندگی و در زنان ۲ تا ۳ برابر بیشتر است.

مشخصات نوروپاتولوژیکال و رادیولوژیکال PPMS و SPMS مشابهت زیادی دارند به همین دلیل این دو مرحله از بیماری را (PPMS, SPMS) در یک طیف از بیماری^{۱۳} قرار می‌دهند (۲،۳).

جدول ۱- معیارهای ۲۰۱۰ مک دونالد برای تشخیص مولتیپل اسکلروز (۳)

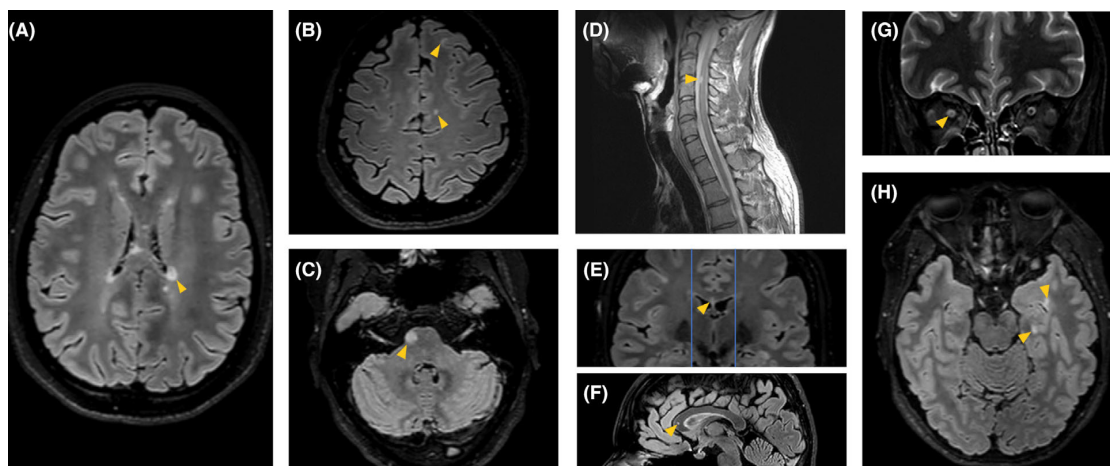
اطلاعات اضافی که برای تشخیص بیماری مولتیپل اسکلروز لازم است	علائم بالینی
لازم نیست	بیشتر از ۲ حمله با شواهد بالینی قابل مشاهده از وجود بیشتر از دو ضایعه یا شواهد بالینی قابل مشاهده از وجود یک ضایعه همراه با تاریخچه حمله قبلی
انتشار در محل ^{۱۴} : وجود ضایعات را در نقاط مختلف سیستم اعصاب مرکزی نشان می‌دهد (دور بطنی ^{۱۵} ، کنار قشری ^{۱۶} ، زیر ساختی ^{۱۷} یا طناب نخاعی ^{۱۸})	بیشتر از دو حمله، شواهد بالینی قابل مشاهده وجود یک ضایعه
وجود ضایعات بدون علامت، در بررسی‌های نتایج MRI بیمار و یا منتظر حمله بعدی باشید.	یک حمله، شواهد بالینی قابل مشاهده وجود بیشتر از دو ضایعه
بررسی ضایعات در نقاط مختلف سیستم اعصاب مرکزی در زمان‌های متفاوت و یا منتظر حمله بعدی باشید.	یک حمله همراه با شواهد بالینی قابل مشاهده وجود یک ضایعه
یک سال از بیماری گذشته باشد همراه با ۲ یا ۳ تا از معیارهای زیر: ۱- وجود شواهدی از انتشار بیماری در مغز ۲- وجود شواهدی از انتشار بیماری در طناب مغزی ۳- مشاهده باند الیگوکلونال و یا افزایش IgG در مایع نخاع	پیشرفت عصبی نشان دهنده وجود PPMS است

- 12- Primary progressive MS
- 13- Disease spectrum
- 14- DIS: dissemination in space
- 15- Periventricular
- 16- Juxtacortical
- 17- infratentorial
- 18- Spinal cord



جدول ۲- معیارهای ۲۰۱۷ مک دونالد جهت تشخیص
بیماری مولتیپل اسکلروز در بیماران با شروع حمله (۴،۵)

اطلاعات اضافی که برای تشخیص بیماری مولتیپل اسکلروز لازم است	تعداد ضایعه با شواهد کلینیکی عینی
لازم نیست	بیشتر و مساوی ۲ حمله بالینی و بیشتر از دو ضایعه
لازم نیست	بیشتر و مساوی ۲ حمله بالینی و وجود یک ضایعه همراه با تاریخچه واضح از حمله قبلی
انتشار در محل ^{۱۹} : وجود ضایعات را در نقاط مختلف سیستم اعصاب مرکزی نشان می‌دهد (شکل یک).	بیشتر و مساوی ۲ حمله بالینی و یک ضایعه
MRI انتشار در زمان ^{۲۰} (DIT) حمله بالینی اضافی را نشان می‌دهد و یا باند الیگوکلونال در مایع نخاع مشاهده می‌گردد	یک حمله بالینی و بیشتر از دو ضایعه
محل انتشار DIS: وجود ضایعات را در نقاط مختلف سیستم اعصاب مرکزی و یا حضور الیگوکلونال باند در مایع نخاع	یک حمله بالینی و یک ضایعه



شکل یک- نمونه هایی از ضایعات (سر پیکان) در بخش های مختلف: (a) اطراف بطن. (b) کنار قشر (c) ناحیه ای در مغز در زیر چادرینه مخچه (D) infratentorial نخاع (E, F) جسم پینه ای (G) عصب بینایی (H) لوب تمپورال (۶).

19- DIS: Dissemination in space

20- DIT; Dissemination in time

NMOSD □

نورومیلیت اپتیکا (NMO) یک بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی (CNS) است که به اعصاب چشمی و طناب نخاعی محدود می‌شود. نورومیلیت اپتیکا با عود و حمله‌های شدید تورم عصب بینایی (ON) و تورم میلین عرضی (TM) همراه است (۷، ۸).

بر اساس یافته‌های ایمونولوژی و کلینیکی NMO یک بیماری مجزا از مولتیپل اسکلروز در نظر گرفته می‌شود. در سال ۲۰۰۴ یک اتوانتی آنتی بادی با اختصاصیت بالا، مختص بیماری NMO کشف شد که نورومیلیت اپتیکا ایمونوگلوبین^{۳۳} (NMO-IgG) نامیده شد (۹).

NMO-IgG یک آنتی بادی بر ضد پروتئینی به نام آکوآپورین ۴ (AQP4) است که یک کانال انتقال آب در سطح سلولی است، این کانال برای تبادل مایعات در سیستم عصبی مرکزی ضروری می‌باشد.

این پروتئین در سطح غشا آستروسیت ها بیان می‌شود و دو ایزوفرم M1, M23 دارد (۱۰).

ایزوفرم M23 توسط Anti-AQP4 شناسایی می‌شود و این ایزوفرم با ضایعات بیشتر همراه است. بیمار مولتیپل اسکلروز باید از دیگر اختلالات دمیلینه کننده CNS مانند NMOSD افتراق داده شود. یافته‌های کلینیکی و پاراکلینیکی در تشخیص این دو بیماری کمک کننده می‌باشد.

برای تشخیص بیماری NMO، سه یافته بالینی وجود دارد که عبارتند از:

۱- تورم عصب بینایی (ON)

۲- تورم میلین عرضی (TM)

۳- سندرم ناحیه postrema که با علائمی مانند تهوع غیرقابل درمان، استفراغ و سکسکه (hiccup) مشخص می‌شود (۱۱).

تورم برگشت پذیر عصب بینایی به صورت تدریجی و دو طرفه در مسیر پشتی چشم، - که شامل کیاسمای چشم و

پشت کره چشم (Retrobulbar) - ظاهر می‌شود. شروع حالت شدید این بیماری با از دست دادن بینایی و بهبود کند آن همراه است، با وجود این؛ در بعضی از بیمارانی که طناب نخاعی آن‌ها درگیر بیماری شده است، تورم عصب بینایی (ON) دیده نمی‌شود. (۷).

التهاب میلین در NMOSD نسبت به بیماری مولتیپل اسکلروز ناتوان کننده تر است در معاینه کلینیکی اغلب به صورت سندرم کامل ستون نخاعی^{۲۴} بروز می‌کند.

از علائم بالینی کم‌تر شایع سندرم‌های دیانسفالیک می‌توان به نارکولپسی، اندوکراینوپاتی‌ها و علائم مرتبط با درگیری شاخه مغزی اشاره کرد.

سندرم دیانسفالیک یا سندرم راسل نوعی اختلال عصبی نادر است که در شیرخواران و کودکان دیده می‌شود و با وجود دریافت کالری طبیعی، کودک به سوء تغذیه شدید و لاغری مفرط مبتلا می‌گردد. دیانسفالون، بخشی از مغز است که شامل تالاموس، هیپوتالاموس و اپی تالاموس است و در اموری مربوط به کنترل اعمال حیاتی، مانند دمای بدن، ضربان قلب و فشار خون، ساعت درونی بدن، همچنین اشتها برای مصرف غذا، تنظیم هورمون‌ها و کنترل احساسات، رضایت خاطر و آرامش، نقش اساسی دارد.

نارکولپسی یک اختلال مزمن عصبی است که در کنترل خواب بیمار تاثیر می‌گذارد. افراد مبتلا به این بیماری، خواب آلودگی مفرط در طول روز و حملات ناگهانی خواب را تجربه می‌کنند.

علائم غیرمعمول سندرم‌های دیانسفالیک عبارتند از فلج دیافراگم، پرخوابی، اسپاسم تونیک دردناک، سرگیجه و سکتة پونتین (انسداد جریان خون قسمتی از ساقه مغزی) می‌باشد (۱۲).

□ یافته‌های پاراکلینیکی جهت تشخیص بیماری NMOSD

۱- MRI:

در فـاز حاد میلیت، وجود LETM (گسترش طولی

- 21- Optic Neuritis
- 22- Transverse Myelitis
- 23- Neuromyelitis Optica immunoglobulin G
- 24- complete spinal cord syndrome

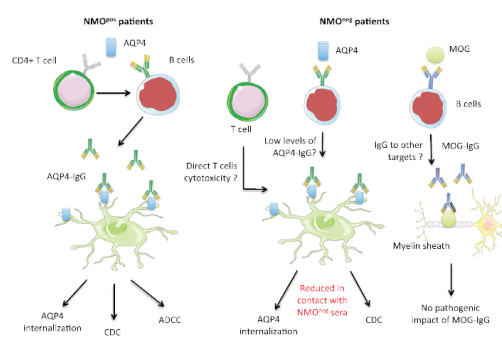


درگیری ۳ سه مهره یا بیشتر) در MRI دیده می‌شود و لکه‌های روشن و درخشان^{۲۵} در عکس‌های طولی در بیماران AQP4 مثبت دیده می‌شود. وجود ضایعه‌های طناب نخاعی که از مدولا تا بطن چهارم گسترش دارد نیز در NMOSD پدیدار می‌شود (۱۲).

۲- Aquaporin 4 (AQP4)

تشخیص NMOSD با دسترسی به روش‌های تجاری جهت شناسایی AQP4-IgG به طور زیادی تسهیل شده است. هر چند که این روش‌ها اختصاصیت و حساسیت بالایی دارند با این وجود ۲۵٪ بیماران با NMSOD از نظر AQP4 منفی هستند^{۲۶}.

در یک سوم از بیماران NMO که از نظر AQP4 منفی هستند علائم بالینی همزمان با ON و TM شروع می‌شود و این علائم، در افراد NMO که AQP4 منفی می‌باشند، نسبت به افراد AQP4 مثبت، شدیدتر و سرعت بروز بالاتری دارند. (۱۱،۱۳،۱۴).



شکل دو - تفاوت پاتوفیزیولوژیکال بیماران NMO^{pos} و NMO^{neg} در بیماران NMO^{pos} سلول‌های B به محض تحریک با سلول‌های T، آنتی بادی IgG ضد AQP4 تولید می‌کنند که

اتصال AQP4-IgG منجر به بوجود آمدن دو مکانیسم داخل سازی AQP4^{TV}، مرگ سلولی وابسته به کمپلمان^{۲۸} و مرگ سلولی وابسته به آنتی بادی^{۲۹} می‌شود. در مقایسه پاتوفیزیولوژی بیماران NMO^{neg} به خوبی روشن نیست. سلول‌های T اثرات سیتوتوکسیک خود را به طور مستقیم بر روی آستروسیت‌ها اعمال می‌کنند. در این بیماران AQP4 IgG به طور خیلی اندکی قابل شناسایی است آنتی بادی بر علیه میلین الیگودندروسیت شناسایی شده که اثرات پاتوژنیک بر روی الیگودندروسیت‌ها و نورون‌ها نداشته است (۷).

۳- آنتی بادی علیه میلین الیگودندروسیت (MOG) (۳۰) ۱۰٪ از بیماران NMOSD دارای آنتی بادی بر علیه MOG هستند که این آنتی بادی با ON و TM مرتبط است.

افراد MOG IgG مثبت دارای ریسک بالاتری از ON دو طرفه یا ریسک کمتری از ضایعه‌های طناب نخاعی به ویژه در کمر هستند که این افراد معمولاً بهبود بهتری دارند (۱۲).

4 - (CSF) Cerebrospinal Fluid

مطالعات CSF در بیماران NMOSD درجات متغیری از پلیوسیتوز را نشان داده است که در مقایسه با مولتیپل اسکلروز چشمگیرتر و قابل توجه تر است. لنفوسیت‌ها غالب هستند اما نوتروفیل و ائوزینوفیل هم حضور دارند.

باند اختصاصی الیگو کلونال مایع نخاع در ۱۵ تا ۳۰٪ از افراد NMOSD دیده می‌شود که در ۸۵٪ بیماران مولتیپل اسکلروز یک یافته شایع است.

- 25- bright spotty lesion
- 26- AQP4 seronegative patients
- 27- AQP4 internalization
- 28- Complement- dependent cell cytotoxicity
- 29- Antibody- dependent cell cytotoxicity
- 30- myelin oligodendrocyte glycoprotein

پروتیین اسیدی فیبریلاری گلیال^{۳۱} (GFAP) یک مارکر آسیب آستروسیت است که در CSF بیماران NMOSD افزایش می‌یابد (۱۵،۱۶).

۵- اتو آنتی بادی‌های دیگر

NMOSD ممکن است با بیماری‌های خود ایمنی دیگر مانند لوپوس، سندرم شوگرن همراه باشد و Anti-DNA، ANA، Anti-SSA و Anti-SSB در این بیماران وجود داشته باشد، در بعضی از موارد NMOSD

می‌تواند شروع کننده علائم اولیه سندرم شوگرن باشد. حضور آنتی بادی‌های ANA در بیماران NMOSD AQP4- Positive، می‌تواند با پیش آگهی بدی همراه باشد (۱۷). پنل بین المللی تشخیص بیماری در NMOSD (IPND: International Panel for NMO Diagnosis) در سال ۲۰۱۵ با استفاده از مطالعات مروری سیستماتیک معیارهایی را جهت تشخیص بیماری NMO طبقه‌بندی کرده است که در جدول ۳ به آن اشاره شده است (۱۳).

معیارهای IPND جهت تشخیص بیماری NMO

معیارهای تشخیص برای NMOSD با AQP4-IgG

- ۱- داشتن حداقل یک ویژگی بالینی اصلی
- ۲- مثبت بودن تست AQP4-IgG
- ۳- رد کردن تشخیص‌های دیگر

معیارهای تشخیص برای NMOSD بدون AQP4-IgG

- ۱- حداقل دو ویژگی بالینی اصلی و داشتن تمام مشخصات زیر از a تا c الزامی است.
a - داشتن یک علامت بالینی اصلی مانند ON، میلیت حاد همراه با LETM و یا APS
b - انتشار در مکان
c - تکمیل اطلاعات MRI
- ۲- منفی بودن تست AQP4-IgG
- ۳- رد کردن تشخیص‌های دیگر

ویژگی‌های بالینی اصلی:

- ۱- نوریت بینایی (ON)
- ۲- میلیت حاد
- ۳- APS: دوره‌های غیرقابل توضیحی از سکسکه با تهوع و استفراغ
- ۴- سندرم حاد ساقه مغز
- ۵- نارکولوپسی علامت دار
- ۶- سندرم مغزی علامت دار^{۳۲} همراه با ضایعه‌های تیپیکال بیماری NMOSD

اطلاعات تکمیلی MRI جهت تشخیص بیماران بدون AQP4-IgG

- ۱- نوریت بینایی حاد: به وسیله MRI مغزی، ضایعه در نصف طول عصب بینایی و کیا سم بینایی دیده می‌شود.
- ۲- میلیت حاد: ضایعه‌ها در بیشتر از ۳ مهره و آتروفی طناب نخاعی دیده می‌شود.
- ۳- Area postrema syndrome: وجود ضایعه در مناطق postrema، پشتی و مدولا
- ۴- سندرم حاد ساقه مغزی: وجود ضایعه در پری اپنڈیمال^{۳۳}

- 31- Glial Fibrillary acidic protein
- 32- symptomatic cerebral syndrome
- 33- periependymal



□ تشخیص افتراقی بیماری مولتیپل اسکلروز از بیماری NMOSD

علائم بالینی:

دو بیماری NMOSD و مولتیپل اسکلروز علائم ON و TM را دارند. در بیماران مولتیپل اسکلروز پراکندگی ضایعه‌ها وسیع و پراکنده است. پراکندگی در CSN بیشتر در مغز و طناب نخاعی است. در مقایسه NMOSD ضایعه‌ها پراکنده نیستند و بیشتر محدود به اعصاب بینایی و طناب نخاعی هستند.

Optic Neuritis (ON)

در بیماران مولتیپل اسکلروز، ON معمولاً با شدت کمتر و بهبودی خوبی همراه است. در بیماران NMOSD درگیری شدیدتر، راجعه، دو طرفه همراه با درگیری مسیر پشتی بینایی و از دست دادن بینایی می‌باشد که بهبودی ضعیفی دارد قابل ذکر است که بعضی بیماران NMOSD درگیری اعصاب بینایی را ندارند (۱۸،۱۹).

Myelitis تورم میلین:

میلیت در بیماران مولتیپل اسکلروز با اختلال عملکرد ستون پشتی و جانبی مشخص می‌شود. در بیماران NMOSD میلیت عرضی داریم. که در فاز حاد بیماری، MRI بیماران LETM، NMOSD همراه با تمایل به درگیری ماده خاکستری را نشان می‌دهد. در بیماران مولتیپل اسکلروز ضایعه‌ها در میلیت کوتاه‌تر است.

Demographic فراوانی جمعیتی:

بیماری مولتیپل اسکلروز در زنان ۲ تا ۳ برابر مردان با متوسط سنی ۲۰ تا ۳۰ سال است. در بیماری NMOSD زنان ۹ برابر مردان با متوسط سنی ۳۰ تا ۵۰ سال مبتلا می‌شوند.

Disease course دوره بیماری:

در بیماری مولتیپل اسکلروز شروع بیماری به صورت عود کننده - خاموش شونده است اما در بیماران NMOSD با یک دوره عود همراه با حمله شدید که در طول سال ۲ تا ۳ بار تکرار می‌شود اتفاق می‌افتد. در مقایسه با مولتیپل اسکلروز آستروسیت‌ها در بیماران

NMOSD توانایی کاهش یافته‌ای در بازسازی خودشان دارند که این منجر به بیماری شدیدتر، بهبودی ناقص و در نتیجه افزایش ریسک ناتوانی دائمی می‌شود.

MRI Finding:

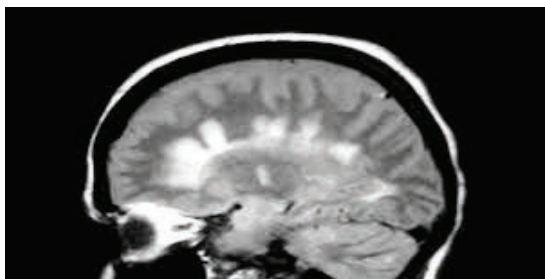
MRI مغزی در بیماران مولتیپل اسکلروز پلاک‌های دمی‌لینه را در جهت عمود بر بطن‌ها نشان می‌دهد که به انگشتان داوسون^{۳۴} (شکل ۲) معروف است. غیر طبیعی بودن MRI مغز در بیماران NMOSD در بیشتر از ۶۰ درصد افراد در شروع بیماری دیده می‌شود که به طور کلی غیر اختصاصی می‌باشد. اغلب با درگیری ماده خاکستری مغز همراه است و در عکس‌های طولی دیده می‌شود.

CSF:

الیگوکلونال باند در ۷۵ تا ۹۰٪ بیماران مولتیپل اسکلروز دیده می‌شود در حالیکه در بیماران NMOSD فقط ۱۵ تا ۳۰ درصد بیماران باند الیگوکلونال دیده می‌شود.

اتوآنتی بادی‌ها:

همانطور که قبلاً اشاره شده آنتی بادی بر علیه MOG و Aquaporin 4 در بیماران NMOSD شناسایی شده و در صورت همزمانی NMO با بیماری‌های اتوآیمنون وجود ANA, anti-DNA و Anti-SSA, Anti-SSB گزارش شده است (۱۲،۱۴،۱۹).



شکل سه. "انگشتان داوسون" - یک سرخ رادیولوژیک مفید برای تشخیص مولتیپل اسکلروز است. انگشتان داوسون ضایعات دراز، شعله‌ای شکل و شدید هستند که در تصاویر FLAIR ساژیتال بهتر دیده می‌شود.

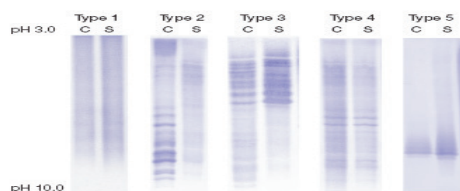
34- Dawson fingers

آن‌ها در امتداد وریدهای زیر اپاندیمی قرار دارند و بنابراین عمود بر دیواره بطن جانبی هستند (۲۰).

اهمیت OCB و کاربرد آن در کلینیک

حضور الیگوکلونال باند در مایع مغزی نخاعی نشان دهنده سنتز ایمونوگلوبولین‌ها در داخل نخاع^{۳۵} است که در تشخیص بیماری مولتیپل اسکلروز حائز اهمیت می‌باشد (۲۱). شکل یک پنج الگوی الیگوکلونال باند را در سرم و مایع مغزی نخاعی نشان می‌دهد. تیپ یک در افراد نرمال دیده می‌شود و یا افراد با بیماری‌های نورولوژیکی دیگر که فاقد واکنش‌های ایمنی در CNS هستند (۲۱). تیپ دو در بیماران مولتیپل اسکلروز دیده می‌شود و نشان دهنده سنتز ایمونوگلوبولین‌ها در داخل نخاع است. هر چند که اختصاصی بیماری مولتیپل اسکلروز نیست و در دیگر بیماری‌ها مانند انسفالیت خودایمن، نوریت بینایی و عفونت‌هایی مانند سل، سیفلیس، HIV و انسفالیت‌های ویروسی دیده می‌شود (۲۲). این الگو حتی بعد از درمان‌های معمول تمایل به پایداری دارد که استثنا بعد از استفاده از داروهای تنظیم کننده قوی سیستم ایمنی مانند ناتالیزومب^{۳۶} (Anti-VCAM1) این الگو از بین می‌رود (۲۳). تیپ سه چندین باند در سرم و مایع مغزی نخاعی دیده می‌شود که این باندها در CSF بیشتر است و به الگوی "more in CSF" معروف است چنین الگویی در مولتیپل اسکلروز و عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی مانند سیستمی سرکوزیس و کیست هیداتید دیده می‌شود (۲۱، ۲۴). در میلیت، آنسفالیت و بیماری بافت همبند هم دیده می‌شود. تیپ چهار که به الگوی "mirror identical" معروف است باندهای کاملاً مشابه در CSF و سرم دیده می‌شود که نشان دهنده نفوذپذیری سد مغزی-نخاعی است و بایستی IgGindex بررسی شود. تیپ پنج باندهای خیلی فشرده در سرم و مایع مغزی نخاعی دیده می‌شود که به الگوی "twins" معروف است که "M-protein" نامیده می‌شود. این

الگو در بیماری‌های پلاسماسل مانند پلی نوروپاتی، ارگانومگالی، اندوکراینوپاتی و مالتیپل میلوما دیده می‌شود که نیاز به بررسی‌های بیشتری در زمینه وجود زنجیره‌های سبک آنتی بادی در ادرار و بررسی M-proteins با روش ایمونوفیکساسیون دارند (۲۵). در آخر قابل ذکر است که الیگوکلونال باند یک بیومارکر تشخیصی برای مولتیپل اسکلروز محسوب می‌شود. در مواردی که بیمار معیارهای مولتیپل اسکلروز را دارا می‌باشد اما الیگوکلونال باند منفی است به دلیل این که ایزوالکتروفوکوسینگ و وسترن بلات اختصاصیت و حساسیت ۱۰۰٪ را ندارند بررسی الیگوکلونال زنجیره سبک کاپا آزاد^{۳۸} به روش ایمونوافینیتی و ایمونوبلاتینگ می‌تواند مفید باشد (۲۶، ۲۱). علاوه بر FLC مارکر دیگری به نام الیگوکلونال IgM^{۳۹} در مایع مغزی نخاعی نیز برای پیش آگهی بیماری مولتیپل اسکلروز کمک کننده است. بیمارانی که CSF Oligoclonal IgM دارند به احتمال بالاتری وارد مرحله^{۴۰} SP مولتیپل اسکلروز می‌شوند و دارای مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده^{۴۱} (EDSS) بالاتری هستند و به ایمونوتراپی پاسخ بهتری می‌دهند (۲۱، ۲۸، ۲۷).



شکل چهار. پنج الگوی OCB تیپیکال با تکنیک

ایزوالکتروفوکوسینگ و ایمونوفیکساسیون

- تیپ یک: منفی / نرمال: عدم OCB در CSF و سرم.
- تیپ ۲: مثبت / اختصاصی CSF
- تیپ ۳: مثبت / بیشتر در CSF
- تیپ ۴: به طور مشابهی مثبت
- تیپ ۵: الگوی منوکلونال مشابه در سرم و CSF (۲۱)

- 35- intrathecal
- 36- Natalizumab
- 37- Antibody against vascular cell adhesion molecule
- 38- Free kappa light chain:FLC
- 39- oligo clonal IgM
- 40- Secondary progressive multiple sclerosis
- 41- Expanded disability state scale



خلاصه

نخاعی ۸۵٪ بیماران مولتیپل اسکلروز جزء معیارهای مهم این طبقه بندی محسوب می‌شوند. NMO یک اختلال التهابی سیستم اعصاب مرکزی است مشخصه اصلی NMO حضور اتو آنتی بادی اختصاصی بر علیه AQP4 است. براساس وجود AQP4-IgG بیماران NMO را به دو دسته NMO^{POS} و NMO^{NEG} تقسیم بندی می‌کنند. در NMO، ضایعات بیشتر در عصب بینایی و طناب نخاعی قرار دارند. NMO با علائم بالینی مانند نوریت بینایی (ON) و میلیت حاد و همچنین APS همراه است. باند الیگوکلونال در مایع مغزی نخاعی در ۱۵ تا ۳۰٪ بیماران NMO دیده می‌شود.

بیماری مولتیپل اسکلروز و NMOSD هر دو جزء بیماری‌های دمیلینه کننده سیستم عصبی مرکزی هستند که افتراق این دو بیماری از اهمیت زیادی برخوردار است. تشخیص بیماری مولتیپل اسکلروز براساس تاریخچه بالینی، معاینه عینی و علائم و یافته‌های پاراکلینیکی مشخص می‌شود. در سال ۲۰۱۷ mcdonald معیارهایی را جهت تشخیص بیماری مولتیپل اسکلروز طبقه بندی کرده است که در این طبقه بندی، علائمی مانند حمله، وجود ضایعه‌های پراکنده در نقاط مختلف سیستم عصبی مرکزی و وجود باند الیگوکلونال در مایع مغزی

References:

- 1- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis—a review. *European journal of neurology*. 2019;26(1):27-40.
- 2- Hurwitz BJ. The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2009;12(4):226-30.
- 3- Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder Jr HW, Frew AJ, Weyand CM. *Clinical immunology e-book: principles and practice*: Elsevier Health Sciences; 2012.
- 4- McNicholas N, Hutchinson M, McGuigan C, Chataway J. 2017 McDonald diagnostic criteria: a review of the evidence. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;24:48-54.
- 5- Baskaran AB, Grebenciucova E, Shoemaker T, Graham EL. Current updates on the diagnosis and management of multiple sclerosis for the general neurologist. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*. 2023;19(3):217.
- 6- Foster MA, Pontillo G, Davagnanam I, Collorone S, Prados F, Kanber B, et al. Improving criteria for dissemination in space in multiple sclerosis by including additional regions. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2024;11(10):2572-82.
- 7- Bernard-Válnet R, Liblau R, Vukusic S, Marignier R. Neuromyelitis optica: a positive appraisal of seronegative cases. *European Journal of Neurology*. 2015;22(12):1511-e83.
- 8- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinstenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology*. 2007;6(9):805-15.
- 9- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet*. 2004;364(9451):2106-12.
- 10- Furman CS, Gorelick-Feldman DA, Davidson KG, Yasumura T, Neely JD, Agre P, et al. Aquaporin-4 square array assembly: opposing actions of M1 and M23 isoforms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(23):13609-14.
- 11- Matiello M, Schaefer-Klein J, Sun D, Weinstenker BG. Aquaporin 4 expression and tissue susceptibility to neuromyelitis optica. *JAMA neurology*. 2013;70(9).
- 12- Touma L, Muccilli A. Diagnosis and management of central nervous system demyelinating disorders. *Neurologic Clinics*. 2022;40(1):113-31.
- 13- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2011;89-177(2):85:5.
- 14- Lin J, Xue B, Li J, Xie D, Weng Y, Zhang X, et al. The relationship between neuromyelitis optica spectrum disorder and autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1406409.
- 15- Schindler P, Gritner U, Oechtering J, Leppert D, Siebert N, Duchow AS, et al. Serum GFAP and NfL as disease severity and prognostic biomarkers in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Journal of Neuroinflammation*. 2021;18(1):105.
- 16- Hyun J-W, Kim Y, Kim KH, Kim S-H, Olesen MN, Asgari N, et al. CSF GFAP levels in double seronegative neuromyelitis optica spectrum disorder: no evidence of astrocyte damage. *Journal of neuroinflammation*. 2022;19(1):86.
- 17- Kahlenberg JM, editor. Neuromyelitis optica spectrum disorder as an initial presentation of primary Sjögren's syndrome. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2011: Elsevier.
- 18- Cavanagh JJ, Levy M. Differential diagnosis of multiple sclerosis. *La Presse Médicale*. 2021;50(2):104092.
- 19- Weinstenker BG. *Differential Diagnosis and Types of NMOSD*. *Neurology Live*. 2023:NA-NA.
- 20- Raz E, Loh JP, Saba L, Omari M, Herbert J, Lui Y, et al. Periventricular lesions help differentiate neuromyelitis optica spectrum disorders from multiple sclerosis. *Multiple sclerosis international*. 2014;2014(1):986923.
- 21- Jin H, Lu Q, Gao F, Hao H. Application of oligoclonal bands and other cerebrospinal fluid variables in multiple sclerosis and other neuroimmunological diseases: A narrative review. *Annals of Translational Medicine*. 2023;11(7):282.
- 22- Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2013;9(5):267-76.
- 23- von Glehn F, Farias AS, de Oliveira ACP, Damasceno A, Longhini ALF, Oliveira EC, et al. Disappearance of cerebrospinal fluid oligoclonal bands after natalizumab treatment of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(7):1038-41.
- 24- Bourahoui A, De Seze J, Guttierrez R, Onraed B, Hennache B, Ferriby D, et al. CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *European journal of neurology*. 2004;11(8):525-9.
- 25- Jo J-C, Yoon DH, Kim S, Lee K, Kang EH, Jang S, et al. Clinical significance of the appearance of abnormal protein band in patients with multiple myeloma. *Annals of hematology*. 2014;93:463-9.
- 26- Goffette S, Schlupe M, Henry H, Duprez T, Sindic C. Detection of oligoclonal free kappa chains in the absence of oligoclonal IgG in the CSF of patients with suspected multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75(2):308-10.
- 27- Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, et al. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2003;53(2):222-6.
- 28- Garcia-Barragan N, Villar L, Espino M, Sádaba M, Gonzalez-Porqué P, Alvarez-Cermeno J. Multiple sclerosis patients with anti-lipid oligoclonal IgM show early favourable response to immunomodulatory treatment. *European journal of neurology*. 2009;16(3):380-5.