



معصومه رسولی نسب^۱، امیر هوشنگ نژاده^۲
 ۱- دکتری تخصصی باکتری شناسی پزشکی از انستیتو پاستور ایران
 ۲- دکتری علوم آزمایشگاهی و عضو انجمن شیمی کلینیکال آمریکا
 آزمایشگاه پاتوبیولوژی و ژنتیک آینده

اهمیت تشخیص بیماری نورومیلیت اپتیکا (NMO) از مولتیپل اسکلروزیس

هفته ها، ماه ها و یا سال ها باشد. رایج ترین فرم بیماری، فرم عودکننده با حملات دوره ای است که بروز آن در زنان بیشتر از مردان است. هر عود آسیب جدیدی ایجاد می کند و به مرور زمان، عود می تواند منجر به ناتوانی جدی شود. حملات منجر به التهاب و آسیب به آستروسیت ها و همچنین سلول های عصبی و میلین می شود. این آسیب، پیام های مغز و نخاع به قسمت های مختلف بدن را مختل می کند و باعث ضعف و سستی شدیدتری می شود.

نوریت بینایی (Optic Neuritis) و میلیت عرضی (Transverse myelitis) در نورومیلیت اپتیکا شایع است. علائم ناشی از نوریت بینایی و میلیت عرضی عبارتند از: چشم درد، از دست دادن دید یا تاری دید در یک یا هر دو چشم، ضعف، از دست دادن حس لامسه یا بی حسی، از دست دادن عملکرد عضلانی، از دست دادن کنترل روده یا مثانه یا مشکل در تخلیه مثانه، اسپاستیسیته (Spasticity)، درد یا حالت سوزن سوزن شدن در گردن، پشت یا شکم.

علائم دیگری که معمولاً با حمله NMO رخ می دهد شامل سکسکه غیرقابل کنترل، حالت تهوع و استفراغ است. علائم بیماری دویک با علائم بیماری MS مشابه است و به همین دلیل، گاهی تشخیص این دو بیماری از هم بسیار مشکل است بطوریکه در گذشته تصور می شد بیماری دویک نوعی از بیماری MS است. امروزه مشخص شده این بیماری از لحاظ آسیب شناسی تفاوت های زیادی با MS دارد. تشخیص صحیح و افتراقی NMO از MS برای شروع درمان های مؤثر اولیه بسیار حیاتی و حائز اهمیت است. تخمین زده می شود که بین ۴ تا ۸ هزار نفر مبتلا به NMO در

نورومیلیت اپتیکا (NMO) یک بیماری خودایمنی نادر در سیستم عصبی مرکزی (CNS) است که با تأثیر بر روی اعصاب بینایی و نخاع می تواند منجر به کوری و فلج شود. نورومیلیت اپتیکا همچنین به عنوان اختلال طیف نورومیلیت نوری (NMOSD) و بیماری دویک (Devic) شناخته می شود. بیماری زمانی رخ می دهد که سیستم ایمنی بدن در برابر سلول های خودی واکنش نشان دهد. این امر عمدتاً در اعصاب بینایی اتفاق می افتد و اغلب منجر به از دست دادن ناگهانی بینایی می شود. علائم پس از اولین حمله معمولاً بهبود می یابد. نورومیلیت اپتیکا می تواند باعث کوری در یک یا هر دو چشم، ضعف یا فلج در پاها یا بازوها و اسپاسم دردناک شود. این بیماری همچنین می تواند موجب از دست دادن حس لامسه، استفراغ غیرقابل کنترل، سکسکه و مشکلات مثانه یا روده ناشی از آسیب نخاع شود. کودکان ممکن است دچار گیجی، تشنج یا کما شوند. در بیماری نورومیلیت اپتیکا سیستم ایمنی بدن به میلین یا غلاف محافظ اطراف اعصاب حمله می کند.

بیماری نورومیلیت اپتیکا اولین بار در قرن ۱۹ معرفی شد و برای دهه های متوالی به عنوان یکی از انواع بیماری ام اس (MS) شناخته می شد. گاهی اوقات ممکن است نورومیلیت اپتیکا با بیماری MS اشتباه گرفته شود زیرا هر دو علائمی دارند که می آیند و می روند. به طور کلاسیک این یک بیماری تک فازی است که شامل دوره هایی از التهاب یک یا هر دو اعصاب بینایی و نخاع در یک دوره زمانی کوتاه (روزها یا هفته ها) است، اما پس از دوره اولیه، عود (Relapse) نمی کند. فرم منوفازیک یا تک فازی، تنها یک حمله دارد و میزان ابتلای زنان و مردان به یک اندازه مبتلاست.

اکنون مشخص شده است که اکثر بیمارانی با معیارهای NMO، حملات مکرری را با فواصل دوره های بهبودی تجربه می کنند. فاصله بین حملات ممکن است

ایالات متحده و یک چهارم میلیون نفر در سراسر جهان وجود دارد. NMO در زنان (بیش از ۸۰ درصد) بیشتر از مردان است. این بیماری در میان افراد آفریقایی و آسیای شرقی، بیشتر از افراد سفید پوست شایع است. بیماری نورومیلیت اپتیکی در سراسر جهان رخ می دهد، اگرچه مطالعات اپیدمیولوژیک شیوع NMO را در میان جمعیت سیاهپوست (حدود ۱۰ در ۱۰۰,۰۰۰ نفر) و پس از آن آسیایی ها (حدود ۳/۵ در ۱۰۰,۰۰۰ نفر) و سپس جمعیت سفید/ قفقازی (حدود ۱ در ۱۰۰,۰۰۰ نفر). جمعیت های آسیای شرقی، یعنی ژاپنی ها (حدود ۳/۴۲ در ۱۰۰,۰۰۰ نفر) و کره ای ها (حدود ۲/۵۶ در ۱۰۰,۰۰۰ نفر) نرخ شیوع بالاتری از این بیماری را نسبت به سایر کشورهای آسیایی نشان دادند.

علائم این بیماری می تواند به صورت همزمان یا با فاصله از هم، در بیمار بروز کند. عامل اتیولوژی این بیماری مبهم باقی مانده است، اما درک بیماری زایی ایمنی به دنبال کشف اتوانتی بادی های مرتبط، یعنی آکوپورین (AQP4) و گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین (MOG) بهبود یافته است.

در سال ۲۰۰۴، لنون (Lennon) یک اتوانتی بادی جدید سرمی از کلاس (IgG IgG1) را در گروهی از بیماران مبتلا به NMO معرفی کرد که به آستروسیت های در مجاورت عروق، فضای Virchow Robin و نرم شامه متصل می شود. این آنتی بادی علیه پروتئین AQP4 ایجاد می شود که یکی از مهمترین بیومارکرهای اثبات شده برای تشخیص بیماری NMO است. اتوانتی بادی تحت عنوان NMO-IgG یا AQP4-Ab در بیماران مبتلا به NMO یافت می شود. این یافته همراه با شواهد هیستوپاتولوژیک و ایمونولوژیک (شامل انتقال غیرفعال آنتی بادی به مدل های حیوانی)، مفهوم NMO به عنوان یک بیماری خود ایمن همورال را تأیید می کند. آزمایش خون از نظر وجود آنتی بادی IgG ضد AQP4 در ۶۰ تا ۹۰ درصد مبتلایان با معیارهای بالینی NMO، مثبت است در صورتیکه در بیماران مبتلا به MS کلاسیک منفی است.

فرآیند تشخیص ممکن است شامل موارد زیر باشد:

۱- سابقه پزشکی برای شناسایی علائم گذشته یا حال که ممکن است ناشی از NMO، بیماری MS یا اختلال دیگری باشد.

۲- معاینه عصبی شامل بررسی تفکر، مهارت های گفتاری، بینایی، شنوایی، احساسات، قدرت، بلع، رفلکس ها، هماهنگی، راه رفتن و تعادل.

۳- تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) برای بررسی آسیب به مغز، اعصاب بینایی و نخاع،

۴- پونکسیون کمری برای بررسی مایع مغزی نخاعی،
۵- اسکن چشم و آزمایش بینایی برای بررسی تاری دید یا از دست دادن درک رنگ و ۶. آزمایش خون برای جستجوی آنتی بادی ضد AQP4 (-AQP4 IgG). اگر آزمایش فرد برای -AQP4 IgG مثبت و حداقل یکی از موارد زیر را داشته باشد، تشخیص پزشک ممکن است NMO باشد. التهاب عصب بینایی (نوریت بینایی)، التهاب نخاع (میلیت عرضی)، یک دوره سکسکه یا حالت تهوع/ استفراغ بدون هیچ دلیل دیگری و سندرم مغزی با ضایعات قابل مشاهده در MRI و سازگار با NMO. اگر آزمایش شما برای IgG-AQP4 منفی باشد، تشخیص NMO تنها در صورت داشتن نوریت اپتیک یا میلیت عرضی و یکی دیگر از علائم NMO خواهد بود. با ردیابی آنتی بادی ضد آکوپورین -۴ با حساسیت بالا می توان به موقع بیماری دویک از سایر بیماری های دمیلینه کننده حاد سیستم اعصاب مرکزی مانند MS کلاسیک تشخیص افتراقی داد تا درمان های متفاوتی در نظر گرفته شود.

بیمارانی که آزمایش آنتی بادی ضد AQP4 آنها منفی است ممکن است از نظر آنتی بادی علیه MOG مثبت باشند و بیماری مرتبط به نام اختلالات آنتی بادی MOG داشته باشند. این بیماران بطور مشابه دارای التهاب نخاع و التهاب عصب چشم هستند. گلیکوپروتئین MOG در الیگودندروسیت ها در CNS و روی غشاء خارجی غلاف لیوپروتئینی میلین پستانداران بیان می شود. MOG در حفظ ساختار میلین، سیگنال دهی داخل سلولی و تعدیل خودایمنی CNS نقش دارد.

تولید آنتی بادی ضد MOG شاخص ویژه ای برای تشخیص بیماری های دمیلینه کننده اکتسابی CNS به ویژه در اطفال و همچنین در تشخیص NMO است. تست سنجش آنتی بادی ضد MOG میزان آنتی بادی IgG موجود در بدن بیماران را بر علیه MOG اندازه می گیرد. میزان این آنتی بادی در انواع مختلف بیماری MS و سندرم دویک متفاوت است و اندازه گیری آن به پزشک در تشخیص نوع MS کمک فراوانی می نماید. تشخیص IgG1 ضد AQP4 در مرحله اولیه بیماری، درمان های خاص بیماری را تسهیل می کند.

با این حال، اخیراً یک زیرگروه از بیماران NMO برای آنتی بادی های ضد AQP-4 منفی اما برای آنتی بادی های MOG مثبت گزارش شده اند، که بیشتر یک موجودیت پاتولوژیک خاص به نام «MOG-آنسفالومیلیت» (MOG-EM) یا بیماری آنتی بادی MOG را مشخص می کند. توجه به این نکته ضروری است که تشخیص NMO براساس ترکیبی از علائم



بالینی، یافته‌های MRI و تست‌های آزمایشگاهی از جمله وجود آنتی‌بادی‌های ضد NMO است. روش‌های تشخیص آزمایش بیماری نورومیلیت اپتیکا عبارتند از سنجش ایمونوسورینت مرتبط با آنزیم یا الایزا (ELISA)، ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (IIFA) و سنجش رسوب ایمنی مبتنی بر فلورسانس

به دلیل نیاز آزمایشگاه‌ها به واردات آنها محدود شده است. علاوه بر این، نتایج CBA بر اساس فلورسانس مشاهده شده تفسیر می‌شود که هم به ابزار دقیق و هم به کارکنان مجرب نیاز دارد. جدای از کیت‌های تجاری CBA، آزمایشگاه‌های ارجاع ممکن است دارای CBA های داخلی استاندارد باشند که مقرون به صرفه است، اما مجدداً برای ایجاد و حفظ رده‌های سلولی ترانسفکت شده، به راه‌اندازی‌های کشت بافت تخصصی نیاز است. از طرف دیگر، تیترهای پایین IgG و NMO و سرم منفی مضاعف (برای AQP-4 IgG و MOG IgG)، چالش‌هایی را برای پزشکانی که تلاش می‌کنند در مورد NMOSD نتیجه‌گیری قطعی بگیرند به وجود می‌آورد.

غربالگری بیومارکرهای جدید خاص به غیر از AQP4 IgG و MOG IgG، مانند پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال و زنجیره سبک نوروفیلانمنت، ممکن است در آینده نزدیک ارزش تشخیصی داشته باشد.

منابع:

1. Jeyalatha M. V, Therese K. L, and Ramaswamy Anand A. Update on the Laboratory Diagnosis of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *J Clin Neurol*. 2022 Mar; 18(2):152-162.
2. Kim Y-J, Jung S-W, Kim Y, Park Y, Han K, and Oh E-J. Detection of Anti-Aquaporin-4 Antibodies in Neuromyelitis Optica: Comparison of Tissue-Based and Cell-Based Indirect Immunofluorescence Assays and ELISA. *J Clin Lab Anal*. 2012 May; 26(3): 184-189.
3. Papadopoulos M, and Verkman A. S. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012 Jun; 11(6): 535-544.
4. Lana-Peixoto M. A and Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. *Biomedicines*. 2019 Jun; 7(2): 42.
5. <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Related-Conditions/Neuromyelitis-Op>
6. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/neuromyelitis-optica>

(FLIP) و سنجش مبتنی بر سلول (CBA). با وجود اینکه حساسیت تمامی این آزمایش‌ها که هر کدام از آنها از تکنیک ایمونولوژیک متفاوتی استفاده می‌کنند، متفاوت است. اما تمامی آنها، اختصاصی بودن NMO-IgG/AQP4-Ab را برای تشخیص تأییدی بیماری NMO نشان می‌دهند. حساسیت روش ELISA در سنجش آنتی‌بادی AQP4 حدود ۶۰ درصد و همراه با مقادیر منفی کاذب می‌باشد. بهترین و قابل اعتمادترین روش برای سنجش و تعیین عیار آنتی‌بادی AQP4 روش ایمونوفلورسانس غیرمستقیم است. حساسیت روش ایمونوفلورسانس غیرمستقیم که روش اختصاصی مبتنی بر سلول است بسیار بالا است و قابلیت تشخیص مقادیر آنتی‌بادی کمتر از $0.1 \mu\text{g/mL}$ را دارد.

تمام تشخیص‌های آزمایشگاهی NMO بر روی وضعیت سرمی آنتی‌بادی‌های AQP4 در سرم و مایع مغزی نخاعی (CSF) تکیه کرده‌اند. تشخیص NMO با استفاده از CSF معمولاً توصیه نمی‌شود زیرا نمونه برداری تهاجمی است و نمونه‌های سرم برای ارائه اطلاعات مورد نیاز کافی است. بطور کلی تست‌های تشخیصی آزمایشگاهی به سه دسته کلی تقسیم می‌شود:

۱- روش‌های مبتنی بر بافت (TBA)، ۲- روش‌های مبتنی بر سلول، و ۳- روش‌های مبتنی بر پروتئین (PBA).

تشخیص آزمایشگاهی اتو آنتی‌بادی‌ها همراه با تظاهرات بالینی نقش مهمی در تشخیص زودهنگام NMO دارد که به مدیریت مناسب و بهبود پیش‌آگهی این اختلال کمک می‌کند. اگرچه تست‌های تشخیصی حساس مختلف به صورت تجاری برای تشخیص NMO IgG در دسترس هستند، اما همچنان چندین نیاز بالینی برآورده نشده است. متأسفانه، استفاده از کیت‌های تجاری CBA از یک سو به دلیل هزینه‌های گزاف که آنها را برای جمعیت‌های کم درآمد غیرقابل تحمل می‌کند و از سوی دیگر