

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

L. Arlettaz¹, A.-C. Brossaud¹, V. Afanasiev², ¹Zentralinstitut der Spitäler, ²Spitalzentrum Mittelwallis, Spital Wallis, Sitten

Bei Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen handelt es sich um schwere entzündliche Schädigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Demyelinisation und Schädigung der Axone, vor allem der Sehnerven und des Rückenmarks. Die ersten Fallserien wurden bereits 1894 von Devic und Gault beschrieben. Zunächst galten diese Erkrankungen als Formen der Multiplen Sklerose (MS) mit speziellem klinischem Ausdruck. 2004 führte die Entdeckung der gegen **Aquaporin 4** gerichteten Antikörper zu der allmählichen Erkenntnis, dass es sich jedoch um Leiden handelt, die in Bezug auf Physiopathologie, Entwicklung und Behandlung von der MS zu unterscheiden sind [1].

Ein zweiter Antikörper wurde 2007 entdeckt. Dieser richtet sich gegen das **Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG)** bei anti-AQP4-negativen Patienten, die jedoch dasselbe klinische Bild aufweisen. Für diese Antikörper sind verlässliche Tests zur Diagnose erst seit etwa 2015 erhältlich. Seitdem können anti-MOG-positive Patienten ebenfalls zu einer eigenen klinischen Gruppe, der MOGAD (für MOG-associated disease) zusammengefasst werden. Die Entwicklung verläuft in 40-50 % der Fälle monophasisch und die funktionale Prognose ist besser als bei NMOSD mit anti-AQP4-Antikörpern.

NMOSD mit positiven anti-AQP4

Aquaporin 4 ist ein transmembraner Kanal, der auf den Astrozyten des ZNS exprimiert wird. Dieser Kanal ermöglicht den Wasserfluss zwischen Blut, Hirn und Raum der Rückenmarksflüssigkeit. Der Antikörper wird produziert und wandert in das ZNS, wo er die Funktion der Astrozyten verändert. Dabei handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von 0,5 bis 4 Fällen pro 100000 Personen. Wahrscheinlich liegt eine genetische Prädisposition vor, da diese Erkrankungen mit besonderen HLA-Merkmalen einhergehen. Es gibt eine familiäre Prädisposition für NMOSD; diese Patienten leiden auch häufiger unter Autoimmunerkrankungen vom Typ systemischer Lupus erythematoses oder Sjögren-Syndrom.

Die klinischen Eigenschaften dieser Erkrankung werden in untenstehender Tabelle beschrieben.

Die **Labordiagnose** erhält man durch Immunfluoreszenz auf für AQP4 transfizierten und anschliessend auf Platten fixierten Zellen (handelsüblicher Test). Falsch positive oder falsch negative Ergebnisse sind äusserst selten. Dieser Test wird am ZIS täglich durchgeführt.

	MOGAD	AQP4 NMOSD	SEP
Alter bei Beginn	Alle Altersklassen, vor allem Kinder und junge Erwachsene. Mittleres Alter 30 Jahre	Alle Altersklassen, mittleres Alter 40 Jahre	Alle Altersklassen, mittleres Alter 30 Jahre
Phänotyp	ON zu Beginn, bessere Prognose als bei APQ4, sonstige (Myelitis, ADEM, NMOSD, Myelitis, unilaterale kortikale Enzephalitis)	NMOSD (alle Kombinationen aus ON, Myelitis und Aera-Postrema-Syndrom)	Alle Schädigungen durch PS
Entwicklung	Monophasisch oder rezidivierend (NO) Keine sekundär-progressiven Verläufe beschrieben	Eher rezidivierend, wenig oder gar nicht sekundär-progressiv	Schübe und Remissionen, progressiv
Erholung nach Attacken	gut	oft unvollständig	gut
LCR	OV selten, variable Pleozytose	OV 10-25 %, Pleozytose > 50 Zellen häufig	OV sehr häufig, Pleozytose > 50 Zellen häufig

MOGAD: MOG-associated disorders; NMOSD: neuromyelitis optica spectrum disorders
PS: Plaquesklerose; ON: *Optikusneuritis*, ADEM: acute disseminated encephalomyelitis
OV: oligoklonale Verteilung (intrathekale Sekretion von IgG)
Übernommen aus UpToDate, NMOSD: clinical features and diagnosis

MOGAD

Das Glykoprotein MOG ist ein geringer Bestandteil (0,05 %) des Myelins des ZNS (2). Es ist seit langem als antigenes Ziel zur experimentellen Induktion von autoimmuner Enzephalomyelitis bei Mäusen bekannt. Das klinische Bild der für diesen Antikörper positiv getesteten Patienten wird in obenstehender Tabelle beschrieben. Dabei zählen optische Neuropathie und transverse Myelitis zu den häufigsten Schädigungen beim Erwachsenen, wohingegen isolierte Schädigungen des Hirnstamms selten sind. Es gibt zahlreiche Überschneidungen zwischen den beiden Arten von Erkrankungen. Physiopathologie und Behandlung verhalten sich anders als bei NMOSD mit anti-AQP4-Antikörpern.

Die Labordiagnose erhält man seit etwa 2015 durch dieselbe Technologie wie bei der Suche nach anti-AQP4-Antikörpern. Die handelsübliche Methode jedoch ist mit einer signifikanten Anzahl an falsch-positiven und wohl auch einigen falsch-negativen Ergebnissen belastet, wobei letztere schwerer zu ermitteln sind. Der anti-MOG-Antikörper erkennt ein konformatives Epitop, das sich durch die Fixierung der Zellen auf Platten verändern lässt [2-3].

Bis vor Kurzem wurden die Proben im Zweifelsfall noch an Referenzlaboratorien gesendet, wo lebendige, transfizierte Zellen zur Entdeckung von anti-MOG verwendet werden.

In Zusammenarbeit mit Prof. Romain Marignier (CHU Lyon) und mit Unterstützung durch den Forschungs- und Entwicklungsfonds des Zentralinstituts konnten wir in unserem klinischen Forschungslabor das Screening von anti-MOG auf lebendigen, für das MOG-Protein transfizierten HEK-Zellen entwickeln. Mit dieser Referenzmethode [2-3] erhält man eine höhere Sensibilität und Spezifität als beim handelsüblichen Test, vor allem bei schwach positiven Fällen. Über das Jahr 2022 werden alle Suchen nach anti-MOG automatisch parallel zum handelsüblichen Test und an lebendigen Zellen durchgeführt.

Derzeit wird der handelsübliche Test (anti-MOG) am ZIS täglich durchgeführt, während der Test an lebendigen, transfizierten Zellen einmal wöchentlich erfolgt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt über Durchflusszytometrie (Beispiel in Abbildung 1).

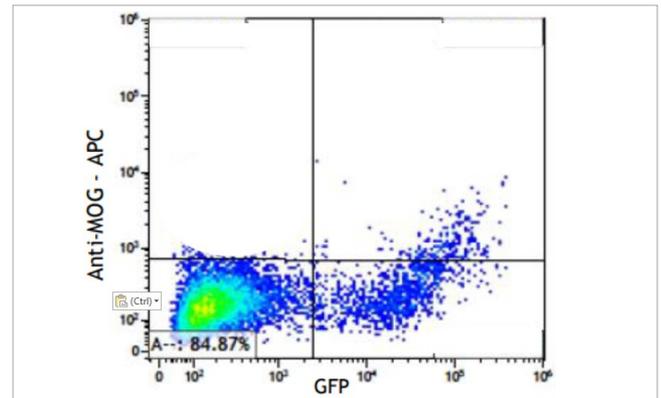


Abbildung 1: Beispielergebnis aus unserem Labor Anti-MOG positiv an lebendigen Zellen bei einer Patientin mit passendem klinischem Bild und negativen anti-MOG im handelsüblichen Test. Durchflusszytometrie auf transfizierten, lebendigen Zellen

Quadrant unten links: Zellen GFP⁻ APC⁻ (nicht transfizierte HEK-Zellen)
Quadrant unten rechts: Zellen GFP⁺ APC⁻ (transfizierte Zellen, da sie das durch Plasmid codierte GFP-Protein exprimieren)
Quadrant oben links: Zellen GFP⁺ APC⁺ (nicht transfiziert, unspezifische Fixierung des APC-gekoppelten Erkennungs-Antikörpers).
Quadrant oben rechts: Zellen GFP⁺ APC⁺ (Expression der GFP und MOG-Proteine. Letztere wird von den anti-MOG des Patienten erkannt). Das Vorliegen einer Zellpopulation in diesem Quadranten weist auf das Vorliegen von anti-MOG-Antikörpern hin. Die Kriterien der Positivität werden in der Fachliteratur beschrieben.

Quellennachweis

- [1] Shaber P. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neurol Sciences 2021 ;420 :117225
- [2] Marignier R. et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. Lancet Neurol 2021 ;20 :762
- [3] Yeh E.A. et al. Live-cell based assays are the gold standard for anti-MOG-Ab testing. Neurology 2019 ;92 :501

Kontaktperson

Dr. med. Lionel Arlettaz

lionel.arlettaz@hopitalvs.ch