

Neuromielite ottica in età pediatrica: il laboratorio può essere utile?

Giulia Musso¹, Margherita Nosadini^{2,3}, Nicoletta Gallo¹, Stefano Sartori^{2,3}, Mara Seguso¹, Mario Plebani^{1,4}

¹UOC Medicina di Laboratorio, Didas Servizi di Diagnostica Integrata, Azienda Ospedale – Università di Padova

²Neurologia e Neurofisiologia Pediatrica, Didas Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale – Università di Padova

³Gruppo di Neuroimmunologia, Istituto di Ricerca Pediatrica-Fondazione "Città della Speranza", Padova

⁴Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova

Questo lavoro è stato in parte presentato al 52° Congresso Nazionale SIBioC, 6-8 Ottobre 2020, Virtual Edition, nella Sessione Casi Clinici

ABSTRACT

Case report: laboratory follow up of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies titre associated to neuromyelitis optica spectrum disorder.

In September 2018 a previously healthy 6-years-old female was admitted for unspecific visual impairment. Physical examination revealed bilateral papilledema with haemorrhage signs, torpid photomotor reflex and slow eye-blink reflex. No other physical abnormalities or alterations in routine laboratory workup were found.

Brain imaging showed alterations in cortical white matter; both optic nerves and cervical spinal cord anti-aquaporin-4 antibodies (AQP4-Ab) and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies (MOG-Ab) testing was then ordered suspecting a neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD).

MOG-Ab positivity was found at >1:160 and at 1:40 titre in serum and in cerebrospinal fluid respectively. After steroid treatment, the titre in serum was still positive at 1:160, with mild clinical recovery. Clinical and laboratory follow up was maintained for 1 year, highlighting a fluctuating antibody titre related to both the clinical course and the immunosuppressive treatment.

The need of MOG-Ab laboratory follow-up is still debated, nevertheless it might be useful in predicting clinical relapse, as the presentation of this case report illustrates.

Parole chiave: autoimmunità, anticorpi acquaporina 4, anticorpi anti-MOG

CASO CLINICO

Nel settembre 2018 una bambina precedentemente sana di 6 anni è stata ricoverata per accertamenti in seguito al riscontro di papilledema bilaterale con segni di emorragia durante una visita oculistica effettuata per non specificati disturbi visivi verificatisi durante le attività quotidiane. All'ingresso in reparto di pediatria, l'esame obiettivo generale e gli esami ematochimici di base non hanno rivelato nessuna anomalia, e la visita neurologica ha evidenziato unicamente un riflesso fotomotore torpido e un lento riflesso palpebrale di ammiccamento. L'acuità

visiva (AV) è stata valutata all'ingresso in 1/100 in entrambi gli occhi.

La paziente è stata in primo luogo sottoposta a studio radiodiagnostico con tomografia computerizzata (TC) dell'encefalo (che si è rivelata negativa) e angiorisonanza magnetica (MRA) che ha mostrato una piccola lesione sottocorticale, della sostanza bianca, iperintensa nelle sequenze "fluid attenuated inversion recovery" (FLAIR) di entrambi i nervi ottici con modesto rigonfiamento del sinistro, tratto cervicale del midollo spinale rigonfiato con due lesioni iperintense, una a C2 larga 6 mm e una a C4 larga 7 mm, senza "enhancement" post contrasto.

Corrispondenza a: Giulia Musso, UOC Medicina di Laboratorio, Didas Servizi di Diagnostica Integrata, Azienda Ospedale – Università di Padova, via Giustiniani 2, Padova 35128, Tel +30 049 821 2781, E-mail giulia.musso.1@phd.unipd.it

Ricevuto: 17.03.2021

Revisionato: 30.03.2021

Accettato: 07.04.2021

Pubblicato on-line: 05.05.2021

DOI: 10.19186/BC_2021.025

A questo punto è stato formulato il sospetto diagnostico di disordine nello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) e sono stati richiesti per conferma gli anticorpi anti acquaporina 4 (AQP4) e anti glicoproteina oligodendrocitaria della mielina (MOG) su siero e su liquido cefalorachidiano (LCR), per cui è stata eseguita una puntura lombare.

L'esame per anticorpi anti MOG, eseguito in immunofluorescenza indiretta con un kit commerciale (NMOSD-Screen 1 di Euroimmun, Lubeca) che utilizza cellule fissate transfettate con l'antigene di riferimento, è risultato positivo sia su siero sia su LCR; si è anche proceduto ad una titolazione che ha portato ad un risultato finale di >1:160 su siero e 1:40 su LCR (T_0).

Alla paziente è stato quindi somministrato un ciclo di metilprednisolone (MP) endovena ad alte dosi per 5 giorni e al termine (T_1), il siero è stato di nuovo testato per anti MOG, ritrovando una positività persistente ma a più basso titolo (1:160); la AV era 5/10 nell'occhio destro (OD) e 2/10 nell'occhio sinistro (OS). Non è stata impostata alcuna terapia di mantenimento, ma un monitoraggio clinico e di laboratorio in regime di ricovero.

A circa un mese dall'esordio (T_2), è stato notato un peggioramento clinico, con AV 5/10 in OD e 1/20 in OS e anticorpi anti MOG di nuovo positivi a titolo >1:160.

Un secondo ciclo di steroidi ad alte dosi è stato quindi somministrato per ulteriori 5 giorni, seguito da prednisone per os. Al termine del ciclo di terapia endovena (T_3), AV era 5/10 in OD e 1,25/10 in OS e il

titolo anticorpale anti MOG era 1:160.

Al monitoraggio dopo una settimana dal termine della terapia (T_4), AV era 6,4/10 in OD e 5/10 in OS mentre il titolo anticorpale anti MOG persisteva a 1:160. Poiché al monitoraggio a due mesi (T_5) AV era 6,3/10 in OD e 5/10 in OS, con titolo anti MOG ancora positivo a 1:160, è stato stabilito un trattamento per 5 giorni di immunoglobuline endovena e l'assunzione di mofetilmicofenolato a lungo termine.

Ad un anno dall'esordio (T_6), AV era 10/10 in entrambi gli occhi e gli anticorpi anti MOG negativi (quadro sinottico in Figura 1).

DISCUSSIONE

La NMOSD è un disturbo infiammatorio del sistema nervoso centrale (SNC) tradizionalmente identificato con lo sviluppo di neurite ottica bilaterale associata a mielite trasversa. La scoperta di anticorpi sierici diretti contro il canale acquaporina 4 (AQP4) presente negli astrociti, altamente specifici e potenzialmente patogenici, ha contribuito a rivelare il fenotipo autoimmune della malattia e a distinguerla da altre patologie demielinizzanti, in particolare la Sclerosi Multipla (1).

MOG è una componente della mielina che si trova esclusivamente nel SNC, dove rappresenta meno dello 0,05% del totale delle proteine mieliniche, sequestrata sulla superficie esterna della mielina e nella membrana plasmatica degli oligodendrociti (2). Anticorpi anti MOG sono stati riscontrati in generale più nei pazienti

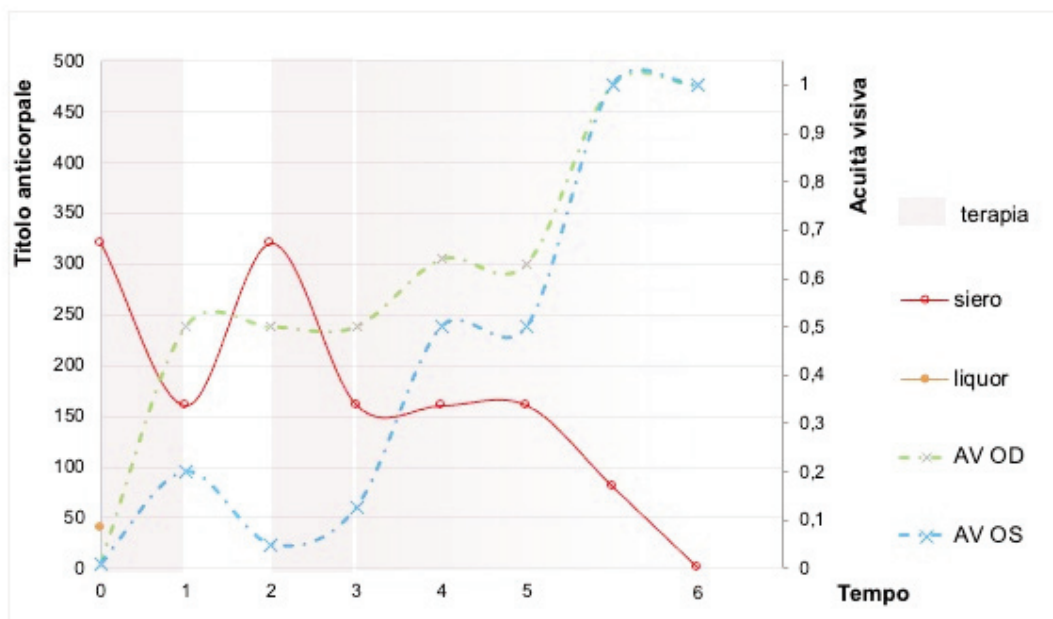


Figura 1

Quadro sinottico dell'andamento temporale di titolo anticorpale, acuità visiva e terapia.

pediatriche che negli adulti: secondo una recente revisione della letteratura in almeno un terzo di bambini con un primo episodio di sindrome demielinizzante acquisita si rilevano anticorpi anti MOG nel siero (3). Gli anticorpi sono stati riscontrati in diverse malattie, incluse l'encefalomielite acuta disseminata (ADEM), la neurite ottica, la mielite trasversa longitudinalmente estesa e NMOSD negativa per anticorpi anti AQP4 (4). Con l'accumularsi di evidenze sul peculiare meccanismo patogenetico degli anticorpi anti MOG e sulle diverse caratteristiche cliniche e radiologiche dei pazienti che li producono, alcuni autori hanno suggerito di revisionare i criteri per la diagnosi di NMOSD per includere un nuovo fenotipo di "malattia da anticorpi anti MOG" (5).

Dopo le prime fasi di studio e definizione delle caratteristiche dell'anticorpo, sono state proposte raccomandazioni internazionali su quali esami di laboratorio dovessero essere adottati per la ricerca di questi anticorpi su siero o su LCR, che hanno definito come gold standard i saggi basati su cellule (CBA) che impiegano la proteina MOG umana nativa intera, siano essi basati su immunofluorescenza indiretta (IFI), a cellule vive o fissate, o su citofluorimetria (FACS) (6).

La discussione è, tuttavia, ancora aperta su alcuni aspetti specifici del ruolo del laboratorio nella diagnosi e nella prognosi della malattia, che può esaurirsi in una forma monofasica oppure avere delle recidive; in primo luogo si è dibattuto sull'opportunità di procedere ad una titolazione anticorpale nel caso di iniziale riscontro di positività. In un consistente studio multicentrico internazionale è stato descritto come la positività agli anticorpi anti MOG vari sia inter- sia intra-individualmente, e come le fluttuazioni nel titolo non siano spiegabili solo con la terapia somministrata (7). Sebbene il titolo iniziale degli anticorpi nei pazienti pediatrici sembri non differire tra il decorso monofasico e quello recidivante, la persistenza di alti titoli nel tempo mostra una forte associazione col secondo (4). Un tasso di recidiva maggiore, sia in bambini sia in adulti, è stato associato alla persistenza della sieropositività di anticorpi anti MOG anche in altri quadri di patologia infiammatoria demielinizzante (8), suggerendo che una strategia di sorveglianza sierologica seriata possa essere rilevante nei pazienti positivi all'esordio.

La negativizzazione anticorpale sembra essere associata a minor rischio di future recidive, ma non le esclude; una sieropositività persistente, al contrario, non determina necessariamente una recidiva (9).

Nel caso qui presentato, il titolo anticorpale ha mostrato variazioni che si correlano all'andamento clinico della malattia, aumentando in corrispondenza di peggioramenti e diminuendo in seguito alla somministrazione della terapia steroidea e immunosoppressiva e in fase di remissione clinica. L'aver proceduto alla titolazione all'esordio della malattia, prima di ogni trattamento, ha fornito il dato sierologico iniziale con cui si è potuto confrontare ciascun punto del monitoraggio, consentendo di studiarne l'evoluzione anche sotto l'aspetto laboratoristico. Data l'ampia variabilità nelle

presentazioni cliniche delle patologie demielinizzanti associate ad anticorpi anti MOG, il monitoraggio del laboratorio dopo l'evento acuto e a cadenza regolare nel lungo periodo, con frequenza da definire in base alla valutazione clinica, contribuisce a definire il fenotipo di ogni paziente.

Il ruolo del laboratorio nella diagnosi e nel monitoraggio della patologia con anticorpi anti MOG è cruciale anche per la valutazione dei diversi metodi attualmente in uso per la determinazione anticorpale. Le tecniche CBA con cellule vive o fissate hanno infatti limiti di positività diversi, che dovrebbero essere armonizzati attraverso studi multicentrici che coinvolgano sia centri che usino metodi commerciali che quelli che sviluppano metodi home-made. Alcuni studi internazionali sono già stati condotti, confermando una concordanza buona tra tutti i metodi CBA sui campioni fortemente positivi, ma non ottimale nei casi con positività più deboli (10). In ultimo resta da considerare che stabilire dei valori di riferimento differenziati per il decorso monofasico e per quello recidivante potrebbe aiutare a definire tempi e modalità del monitoraggio clinico.

BIBLIOGRAFIA

1. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-89.
2. Ramanathan S, Dale R, Briot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev* 2016;15:307-24.
3. Hennes E, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 2017;89:900-8.
4. Hennes E, Baumann M, Lechner C, et al. MOG Spectrum disorders and role of MOG-antibodies in clinical practice. *Neuropediatrics* 2018;49:3-11.
5. Hachohen Y, Palace J. Time to separate MOG-Ab-associated disease from AQP4-Ab-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 2018;90:947-8.
6. Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation* 2018;15:134.
7. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation* 2016;13:279.
8. López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, et al. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders. *JAMA Neurol* 2018;75:1355-63.
9. Waters P, Fadda G, Woodhall G, et al. Serial anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody analyses and outcomes in children with demyelinating syndromes. *JAMA Neurol* 2019;77:82-93.
10. Reindl M, Schanda K, Woodhall M, et al. International multicenter examination of MOG antibody assays. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e674