

Negativ antimyelin oligodendrocyt-glykoproteinantistof hos en dreng med akut demyeliniserende tilstand i centralnervesystemet

Magnus Spangsberg Boesen & Maria J. Miranda

KASUISTIK

Børneafdelingen,
Herlev Hospital

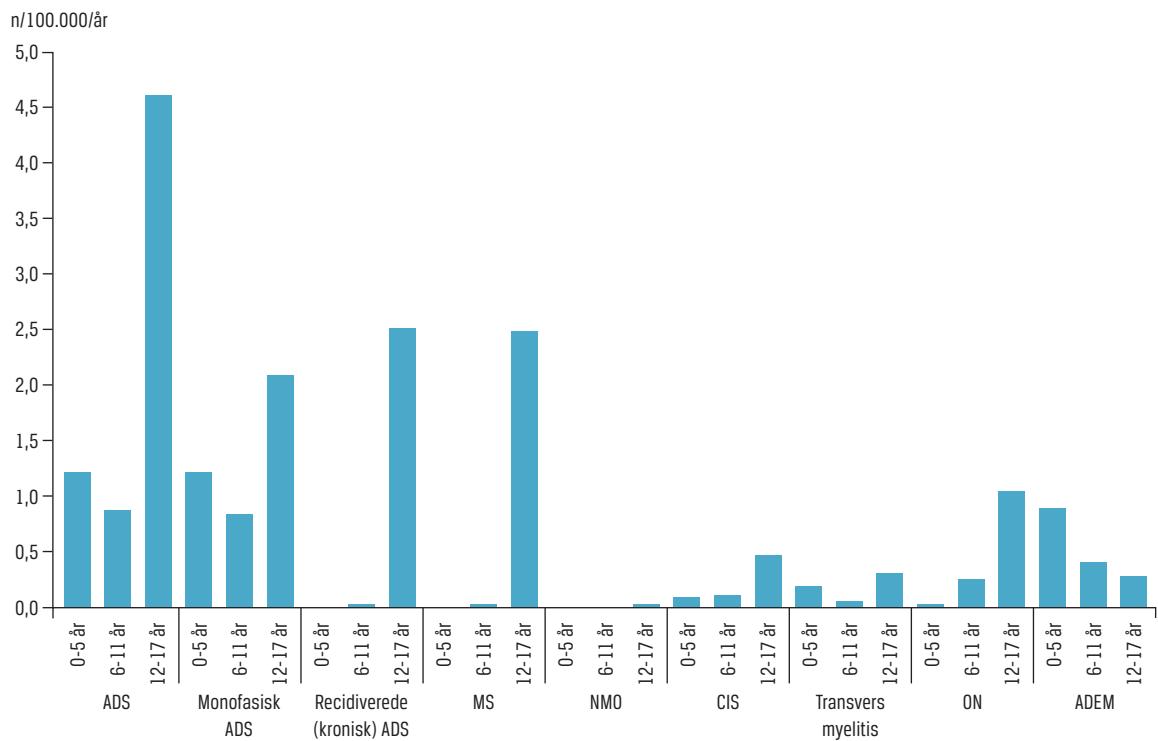
Ugeskr Læger
2019;181:V11180767

Erhvervede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet (CNS) omfatter multipel sklerose (MS), akut dissemineret encefalomyelitis (ADEM), transvers myelitis (TM), opticus neuritis (ON), øvrige klinisk isolerede syndromer og neuromyelitis optica-spektrum-sygdom (NMOSD) [1]. MS er en kronisk sygdom med gentagne attakker, hvorimod ADEM hyppigst forekommer efter en infektion og kun en enkelt gang [2, 3].

ADEM er et polyfokalt klinisk CNS-attak med encefalopati. MR-skanning af hjernen viser ofte diffuse, ikke velafgrænsede, store (1-2 cm) læsioner i den hvide substans. Til forskel er MS defineret ved to eller flere ikke-encefalopatiske CNS-attakter, som forekommer med mindst 30 dages mellemrum og involverer mere end et område af CNS. Tid og sted-kriterierne for MS kan også vises vha. MR-skanning af hjerne og rygmarv [1].

 FIGUR 1

Incidensrater for erhvervede demyeliniserende sygdomme (ADS) hos børn i Danmark i perioden 2008-2015 opdelt på aldersintervaller 0-5, 6-11 og 12-17 år. ADS er opdelt i aldersintervaller for at illustrere, at incidensen af de forskellige sygdomme varierer meget gennem barndommen. Den første gruppe »ADS« viser, at incidensen af ADS stiger kraftig i puberteten. De følgende to grupper viser »monofasisk ADS« og »recidiverende (kronisk) ADS«, hvor det tydeligt fremgår, at recidiverede ADS (f.eks. multipel sklerose (MS)) er yderst sjældent før 12-årsalderen. De efterfølgende grupper viser de enkelte ADS-fænotyper. Således ses det, at akut dissemineret encefalomyelitis (ADEM) er den hyppigste ADS inden 12-årsalderen, hvorimod incidensen af de øvrige ADS stiger efter 12-årsalderen, særligt MS, opticus neuritis (ON) og øvrige klinisk isolerede syndromer (CIS). Kun et barn havde neuromyelitis optica (NMO) [2].



I Danmark udvikler ca. ni børn (< 18 år) MS, og syv børn udvikler ADEM hvert år, men ADEM er hyppigere hos børn under 11 år, hvor MS er sjælden (**Figur 1**).

Derimod stiger incidensen af MS kraftigt fra 15-årsalderen [2]. Incidensen af ADEM kan være behæftet med usikkerhed pga. et diffust klinisk billede og forvirring om de diagnostiske kriterier.

SYGEHISTORIE

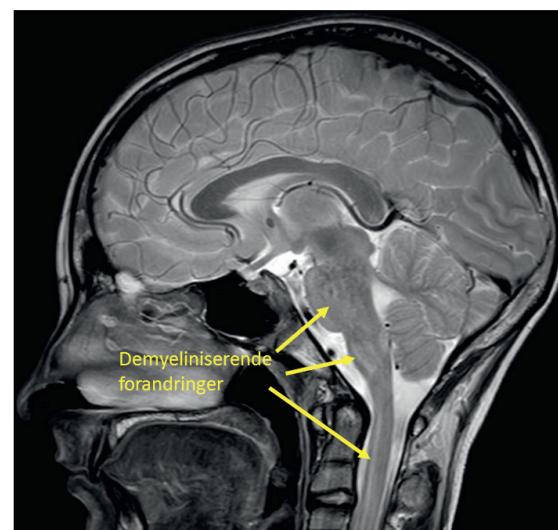
En 13-årig, tidligere rask dreng fik influenzasymptomer med feber og opkastninger. Der tilkom øget søvnbehov, men ikke yderligere ændring i adfærd eller bevidsthedsniveau. Symptomerne bedredes ikke, og på dag syv fik han brystsmerter og paræstesier i fødderne. På dag ni kunne han ikke gå. På dag 11 kunne han ikke mærke, når han skulle tisse (hvilket fortog sig dagen efter). Ved neurologisk undersøgelse fandtes normal kognitiv funktion, normale kranienerver, normal kraft og sensibilitet i armene, men hyperrefleksi i både over- og underekstremitterne inklusiv udvidede refleksogene zoner, sensibilitetsgrænse midt på thorax svarende til TH3, ekstensivt plantarrespons bilateralt, nedsat kraft i benene og gangbesvær. Man påbegyndte initialt sepsisregime pga. den påvirkede alimentilstand på indlæggelsestidspunktet. Cerebrospinalvæske (CSV)-undersøgelse på dag 12 viste leukocytniveau på 115 mio./l (100% mononuklære), proteinniveau på 0,88 g/l (forhøjet) samt normalt glukoseniveau, immunglobulin (Ig) G-indeks og oligoklonale bånd. Dyrkning af CSV var uden bakterier, og følgende CSV-undersøgelserne var alle negative: borrelia-IgG, cytomegalovirus, enteroavirus, Epstein-Barr-virus, herpes simplex 1- og 2-virus og varicella zoster-virus. I plasma fandtes negative antimyelin oligodendrocyt-glykoprotein (MOG) og aquaporin-4-antistoffer. MR-skanning af neuroakseen på dag 12 viste abnorme forhold (**Figur 2**). Han fik herefter intravenøs behandling med methylprednisolon dagligt i fem dage og derefter en peroral prednisolonkur på fem uger. Dagen efter påbegyndelse af methylprednisolonbehandling var der klar klinisk fremgang med bedring i gangen og tiltagende regression af sensibilitetsforstyrrelserne, men han udviklede svære dysæstesier i underekstremitterne. Han var næsten fuldt restitueret på dag 18, og en øjenundersøgelse viste ikke tegn på ON.

DISKUSSION

Patienten i sygehistorien havde klinisk et akut medullært tværsnitsyndrom. Hansov meget og kunne således godt have encefalopati. Encefalopati defineres som ændring i bevidsthed (f.eks. konfusion eller koma) eller adfærdsændring, som ikke kan forklares af feber, systemisk sygdom eller postiktale symptomer [1]. Tilstedeværelse af encefalopati taler for ADEM (og imod TM). ADEM er sjældent debutsymptom ved MS, men i et

FIGUR 2

MR-skanning viser et sagittalsnit af patientens hjerne og cervikale rygmarv. Skanningen er foretaget på dag 12 i sygdomsforløbet og var uden supratentorielle forandringer, men viste T2-hyperintense ikkekontrastopladende forandringer i hjernestammen og medulla spinalis. Forandringerne var ikke karakteristiske for multipel sklerose.



dansk studie har man påvist, at 20% af børn med TM udviklede enten MS eller NMOSD efter fire års opfølging [3, 4]. Selvom børn med ADEM sjældent har genetiske attakker, har en tredjedel stadig sequelae med neurologiske problemer, kognitive problemer eller træthedssproblemer efter fire år [3]. De demyeliniseringe forandringer, der sås på MR-skanningen hos patienten i sygehistorien, var atypiske for både MS og NMOSD og sad i hjernestammen (som ved rombencefalitis) og diffust i hele medulla (som ved myelitis).

MOG er et protein, som findes på myelinskeder og oligodendrocyter i CNS. Antistoffer mod MOG ses ved debut hos 55% af børnene med ADEM, men kun hos 4% af børnene med MS [5]. Således var risikoen for senere udvikling af MS hos patienten i sygehistorien muligvis højere, fordi han ikke havde MOG-antistoffer. Påvisning af MOG-antistoffer ser ud til at være særlig vigtig, hvis patienten har endnu et attak, og den primære analyse er derfor vigtig som *baseline*-værdi. Forbigående MOG-antistoffer ses hyppigst hos børn, der har haft et enkeltstående ADEM-attak. Derimod ses persistenterende MOG-antistoffer ved recidiverede non-MS-sygdom (anti-MOG-syndrom), f.eks. gentagne episoder med ADEM eller ADEM efterfulgt af ON. Både aquaporin-4 og MOG-antistoffer skal undersøges i serum, da et negativt svar i CSV kan være falsk negativt.

SUMMARY

Magnus Spangsberg Boesen & Maria J. Miranda:
 Negative anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein
 antibodies in a boy with acquired demyelinating syndrome
 in the CNS
Ugeskr Læger 2019;181:V11180767

Acquired demyelinating syndromes are inflammatory demyelinating CNS diseases. They can be either monophasic, such as acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), or relapsing, such as multiple sclerosis (MS). In children, ADEM is more common before puberty, whereas MS becomes increasingly more frequent during puberty. This is a case report of a 13-year-old boy with acute onset of a spinal cord syndrome and possible encephalopathy. We discuss relevant diagnostic work-up including testing for antibodies against myelin oligodendrocyte globulin and aquaporin-4, treatment, and risk of MS.

LITTERATUR

1. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013;19:1261-7.
2. Boesen MS, Magyari M, Koch-Henriksen N et al. Pediatric-onset multiple sclerosis and other acquired demyelinating syndromes of the central nervous system in Denmark during 1977-2015: a nationwide population-based incidence study. *Mult Scler J* 2018;24:1077-86.
3. Boesen MS, Magyari M, Koch-Henriksen N et al. Implications of the International Paediatric Multiple Sclerosis Study Group consensus criteria for paediatric acute disseminated encephalomyelitis: a nationwide validation study. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:1123-31.
4. Boesen MS, Magyari M, Born AP et al. Pediatric acquired demyelinating syndromes: a nationwide validation study of the Danish National Patient Register. *Clin Epidemiol* 2018;2018:391-9.
5. Hennes E-M, Baumann M, Schanda K et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 2017;89:900-8.

KORRESPONDANCE: Magnus Spangsberg Boesen.

E-mail: magnus.spangsberg.boesen@regionh.dk/
 magnus_boesen@hotmail.com

ANTAGET: 10. januar 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 11. marts 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Hayder Ghani Obaid takkes for gennemgang af Figur 2.