

Zusammenfassung:

Das Spektrum der Neuromyelitis optica bei Kindern

Timothy E. Lotze, MD^{a, b}, Jennifer L. Northrop, MD, PhD^c,
George J. Hutton, MD^b, Benjamin Ross, MD^b,
Jade S. Schiffmann, MD^d, Jill V. Hunter, MD^e

^aSection of Child Neurology, Department of Pediatrics, Texas Children's Hospital, Houston, Texas; Departments of ^bNeurology, ^cMolecular and Human Genetics, and ^eRadiology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ^dSection of Ophthalmology, Department of Head and Neck Surgery, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Es gibt noch keine beschreibende Studie über Neuromyelitis optica (NMO) bei Kindern, bei der die 2006 überarbeiteten Diagnosekriterien verwendet werden. Die vor wenigen Jahren erfolgte Identifizierung eines NMO-IgG-Antikörpers lässt auf ein breiteres Erkrankungsspektrum schließen, das auch Patienten umfasst, die Hirnsymptome und Krankheitsbilder aufweisen, die der akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) oder der Multiplen Sklerose (MS) ähneln.

Die vorliegende Studie des Spektrums der NMO bei Kindern ist die erste, die auch die aktuellen Diagnosekriterien berücksichtigt. Sie will die Bandbreite der klinischen Erscheinungsformen, die Befunde von Laboruntersuchungen und Bildgebungsverfahren sowie die Behandlung der Patienten mit NMO im Kindesalter beschreiben.

Neuromyelitis optica (auch Devic-Syndrom) ist eine autoimmun bedingte entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Abbau der isolierenden Nervenummantelungen (= Demyelinisierung). Sie ist oft schwer von Multipler Sklerose (MS) zu unterscheiden. Es ist eine kontroverse Debatte im Gange, ob NMO eine besondere Form der MS oder eine eigenständige Krankheit ist.¹⁻⁴

Die Diagnosekriterien für NMO wurden 1999 beschrieben und umfassten Optikusneuritis (ON), transverse Myelitis (TM) und keine Symptome oder MRT-Ergebnisse, die andere Bereiche des ZNS betreffen.⁵

Englische Originalfassung:

Lotze TE, et al. **Spectrum of Pediatric Neuromyelitis Optica.**
Pediatrics 2008;122(5):1030-1047

2004 wurde mit dem NMO-IgG ein sensitiver und spezifischer Biomarker für diese Erkrankung gefunden.⁶⁻⁸ Auf der Grundlage der im Vorfeld durchgeführten Validierungsstudien für den Biomarker hat die Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (Studiengruppe für MS bei Kindern) folgende Diagnosekriterien für NMO bei Kindern vorgeschlagen: (1) ON und TM sind als Hauptkriterien erforderlich; und (2) entweder längs ausgedehnte transverse Myelitis (engl.: longitudinally extensive transverse myelitis - LETM) mit MRT-Nachweis von Schädigungen im Rückenmark, die sich über ≥ 3 Segmente ausdehnen oder ein positives Testergebnis auf NMO-IgG.⁹ Diese Kriterien schlossen für NMO noch keine MRT-Befunde im Gehirn mit ein, wie sie später beschrieben wurden.¹⁰

Diese Diagnosekriterien wurden 2006 überarbeitet. Dabei wurden statistische Testmethoden mit Wahrscheinlichkeits-Quotienten angewendet, um mehrere Modellkriterien zu entwickeln, die sowohl NMO-IgG als auch MRT-Befunde in Rückenmark und Gehirn berücksichtigen.¹¹ Diese Modelle wurden anschließend analysiert, um diejenigen mit der höchsten Sensitivität und Spezifität zu identifizieren. (*Sensitivität = Fähigkeit eines Tests, Personen mit einer fraglichen Erkrankung als Kranke zu erkennen; Spezifität = Geeignetheit eines Tests, Personen ohne eine fragliche Erkrankung als Nichtkranke zu erkennen.*) Die statistische Analyse eines Modells, das dem für NMO bei Kindern vorgeschlagenen entsprach, wies eine Sensitivität von 100% aber unzureichende Spezifität von 79% auf. Die zusätzliche Einbeziehung eines Hirn-MRT, das die Paty-Kriterien für MS nicht erfüllt, erzielte eine Sensitivität von 99% und eine Spezifität von 90%, was die Relevanz eines Hirn-MRT für die Diagnose unterstreicht.

PATIENTEN UND METHODEN

Wir berichten über unsere Erfahrungen mit NMO bei Kindern im Center for Pediatric Multiple Sclerosis in Houston, Texas. Es handelt sich um eine der größten publizierten Kohorten von NMO bei Kindern aus einem einzigen Zentrum und ist, soweit uns bekannt, die erste Serie, die sich mit den

unterschiedlichen Präsentationsformen in der pädiatrischen Population unter Anwendung der neu vorgeschlagenen Kriterien befasst.

Es wurde eine retrospektive Analyse der Aufzeichnungen für die Patienten durchgeführt, die in den Jahren zwischen 2001 und 2007 von Dr. Lotze, dem Hauptautor dieses Beitrags, untersucht und behandelt wurden. Alle Patienten, die den aktuellen Diagnosekriterien für pädiatrische NMO entsprachen, wurden aufgenommen. Eine Patientin, die ein positives NMO-IgG-Testergebnis mit wiederkehrender LETM aber ohne ON aufwies, wurde ebenfalls in die Studie aufgenommen, weil der Verlauf ihrer Erkrankung im Übrigen für NMO typisch war und als Beispiel des breiteren Krankheitsspektrums angesehen wurde. Der seropositive NMO-IgG-Status wurde in allen Fällen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose festgestellt. Bei 7 Patienten wurde der Test während des Verlaufs der Krankheit wiederholt.

ERGEBNISSE

Wir identifizierten neun Patienten, die den Einschlusskriterien für Erkrankungen des NMO-Spektrums genügten. Sie waren alle weiblichen Geschlechts. 4 Patientinnen (44%) waren schwarz, 2 lateinamerikanisch (22%), 2 weiß (22%) und 1 gemischten lateinamerikanischen und weißen Ursprungs (11%). Das durchschnittliche Alter (Medianwert) zum Zeitpunkt der Studie betrug 16 Jahre (Bereich: 6–20). Das durchschnittliche Alter (Medianwert) zum Zeitpunkt des ersten Anfalls betrug 14 Jahre (Bereich: 1,9–16) mit einer Mediandauer der Erkrankung von 4 Jahren (Bereich: 0,6–9). Die Rückfallquote pro Jahr betrug im Schnitt (Medianwert) 2,6 Jahre (Bereich: 1–4), und die durchschnittliche Beeinträchtigung nach der Expanded Disability Status Scale (EDSS) lag bei 3 (Bereich: 0–8).

Das klinische Erscheinungsbild war unterschiedlich. Bei 5 Patientinnen trat ON zeitgleich mit TM auf, bei 1 Patientin 12 Monate nach der TM und bei 2 Patientinnen vor der TM. Eine Patientin litt unter wiederkehrenden Episoden von LETM, wies aber keine klinischen, neurophysiologischen oder durch Bildgebungsverfahren feststellbare Anzeichen von ON auf. Das positive Ergebnis ihres NMO-IgG-Tests, ihre Reaktion auf Plasmapherese, die eine

Englische Originalfassung:

Lotze TE, et al. **Spectrum of Pediatric Neuromyelitis Optica.**

Pediatrics 2008;122(5):1030-1047

durch Antikörper vermittelte Erkrankung nahelegte, sowie der schwere und im Übrigen für NMO typische Krankheitsverlauf bewogen uns dazu, diese Patientin mit in die Studie aufzunehmen.

Alle Patientinnen wiesen im Verlauf ihrer Erkrankung Symptome auf, die mit TM vereinbar waren. 3 Patientinnen hatten Symptome, die auf Erkrankungen des Gehirns zurückzuführen waren, 2 entwickelten Epilepsie und erforderten Behandlung mit Antikonvulsiva. Alle Patientinnen wiesen ab Beginn der Erkrankung Befunde im Hirn-MRT auf. 7 Patientinnen waren NMO-IgG-seropositiv, bei 6 Patientinnen wurden serologische Befunde anderer autoimmunen Antikörper oder Erkrankungen gefunden. Alle Patientinnen wiesen einen durch Rückfälle und Erholung gekennzeichneten Krankheitsverlauf auf.

Für die akuten Anfälle wurden alle Patientinnen mit hochdosiertem i.v. Methylprednisolon, 4 Patientinnen zusätzlich mit i.v. Gammaglobulin und Plasmapherese behandelt. Die durchschnittliche Dauer (Medianwert) der Behandlung lag bei 3,7 Jahren. 6 Patientinnen wurden mit Steroiden in Verbindung mit Mycophenolatmofetil, 5 in Verbindung mit Rituximab behandelt. Eine Patientin wurde zusätzlich mit Azathioprin, Glatirameracetat und monatlicher Plasmapherese behandelt.

DISKUSSION

Die Definition von NMO hat sich über die letzten 10 Jahre gewandelt. Es wird heute anerkannt, dass bei einem signifikanten Anteil der erwachsenen NMO-Patienten eine Beteiligung des Gehirns vorliegt. Die Entdeckung des NMO-IgG-Biomarkers hat das Krankheitsspektrum erweitert. Diese Änderungen haben – zusammen mit der verbesserten Wirksamkeit der therapeutischen Möglichkeiten – die Notwendigkeit unterstrichen, NMO bei der Differenzialdiagnose entzündlicher demyelinisierender Erkrankungen zu berücksichtigen.

Zuvor galt eine Beteiligung des Gehirns als Ausschlusskriterium für NMO.⁵ Aktuelle Untersuchungen haben einen bis zu 60%igen Anteil mit

Englische Originalfassung:

Lotze TE, et al. **Spectrum of Pediatric Neuromyelitis Optica.**

Pediatrics 2008;122(5):1030-1047

MRT-Veränderungen im Gehirn dokumentiert.^{10, 12-14} Alle Patientinnen in dieser Studie wiesen nicht-spezifische oder atypische Schädigungen bei ihren anfänglichen Hirn-MRT auf. Bei 2 Patientinnen entwickelten sich die MRT-Befunde im Verlauf der Erkrankung soweit, dass sie schließlich die Barkhof-Kriterien erfüllten. Es ist wichtig, das Auftreten von ausgedehnten Läsionen bei NMO in Kindern festzustellen, da diese Patienten ein auf ADEM hinweisendes klinisches und radiologisches Erscheinungsbild aufweisen können, aber ohne Behandlung mit Immunsuppressiva einem größeren Risiko zunehmender Behinderungen ausgesetzt sind.

Die Untersuchung des NMO-IgG-Titers wurde als Biomarker vorgeschlagen, der es ermöglicht, zwischen NMO und MS oder anderen Autoimmunerkrankungen des ZNS zu unterscheiden.⁶ Es ist wichtig festzustellen, dass dieser Antikörpertest wohl hochspezifisch ist, aber keine entsprechende Sensitivität aufweist, was zu gelegentlichen falsch negativen Ergebnissen führt. Ein negativer NMO-IgG-Test schließt daher die Diagnose nicht aus. Dies ist beispielhaft durch eine Patientin in unserer Kohorte dargestellt, die eine klassisch klinisch definierte NMO hatte, bei der aber nie NMO-IgG-Antikörper festgestellt werden konnten. Die Serokonversion (Übergang der Blutserumwerte von positiv zu negativ und umgekehrt) während der Behandlung lässt darauf schließen, dass Plasmapherese oder Rituximab möglicherweise Einfluss auf die Testergebnisse haben, und unterstreichen somit die Wichtigkeit von wiederholten Tests bei Patienten, deren Krankheitsverlauf klinisch mit NMO vereinbar ist.

Eine Patientin in der untersuchten Gruppe erfüllte die aktuellen NMO-Kriterien nicht, da bei ihr keine Beteiligung der optischen Leitungsbahnen feststellbar war. Doch die Aggressivität ihres Krankheitsverlaufs, die NMO-IgG-Seropositivität und die Reaktion der Patientin auf die Behandlung mit Immunsuppressiva legen nahe, dass auch wiederkehrende LETM als Teil des Erkrankungsspektrums der NMO in Betracht gezogen und die Therapie entsprechend angepasst werden sollte.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Wir dokumentieren eine der bisher größten pädiatrischen Kohorten mit NMO und stellen dabei einige signifikante Punkte fest. Es ist für Kinderärzte wichtig, folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- 1.) Die aktuellen Definitionen der NMO werden erweitert und es ist wichtig, die Diagnose bei klassischem Verlauf und Seronegativität sowie atypischem Verlauf und Seropositivität in Betracht zu ziehen.
- 2.) NMO sollte bei der Differenzialdiagnose von Kindern mit zentralem demyelinisierendem Ereignis in Betracht gezogen werden, wobei eine Beteiligung des Gehirns diese Diagnosemöglichkeit nicht mehr ausschließt.
- 3.) Die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Achse sollte bei pädiatrischen Patienten mit NMO untersucht werden.
- 4.) Immunmodulierende Therapien, die bei MS wirksam sind, können bei NMO weniger wirksam sein. Daher ist die Behandlung mit Immunsuppressiva besser geeignet, die kognitiven Funktionen sowie die Seh- und Gehfähigkeit der pädiatrischen Patienten zu bewahren.

Literaturangaben:

1. Frohman EM, Kerr D. Is neuromyelitis optica distinct from multiple sclerosis?: something for "lumpers" and "splitters." *Arch Neurol.* 2007;64(6):903-905
2. Galetta SL, Bennett J. Neuromyelitis optica is a variant of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2007;64(6):901-903
3. Roach ES. Is neuromyelitis optica a distinct entity? *Arch Neurol.* 2007;64(6):906
4. Weinshenker BG. Neuromyelitis optica is distinct from multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2007;6(9):899-901
5. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999;53(5):1107-1114.

Englische Originalfassung:

Lotze TE, et al. **Spectrum of Pediatric Neuromyelitis Optica.** *Pediatrics* 2008;122(5):1030-1047

-
6. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum auto-antibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis, *Lancet*. 2004;364(9451):2106–2112
 7. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, et al. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007;68(13):1076-1077
 8. Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, Tavalato B, Giometto B, Graus F. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO); application in a series of suspected patients. *J Neurol*. 2007; 254(9):1233-1237
 9. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007;68(16 suppl 2):S7-S12
 10. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica, *Arch Neurol*. 2006;63(3):390-396
 11. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti C, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66(10):1485-1489
 12. Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D, et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler*. 2005;11(5):617-621
 13. Nakamura M, Endo M, Murakami K, Konno H, Fujihara K, Itoyama Y. An autopsied case of neuromyelitis optica with a large cavitory cerebral lesion. *Mult Scler*. 2005;11(6):735-738
 14. Misu T, Fujihara K, Nakshima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005;65(9):1479-1482

Englische Originalfassung:

Lotze TE, et al. **Spectrum of Pediatric Neuromyelitis Optica.**

Pediatrics 2008;122(5):1030-1047