

# Differentialdiagnose und Bildgebung bei V.a. entzündliche ZNS-Erkrankungen

Prof. K. Rostásy

Abteilung für Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Entwicklungsneurologie

Vestische Kinderklinik Datteln

Universität Witten/Herdecke

# Interessenkonflikte

- Consultant Roche: Operetta2 Studie
- Honorare: UCB, Euroimmun, Horizon

# Überblick

- Einführung
- MOGAD, MS, NMOSD
- Wichtige Differentialdiagnosen
- Zusammenfassung

# Spektrum entzündlicher ZNS- Erkrankungen bei Kindern

1. Infektiöse Erkrankungen  
a.) virale  
b.) bakterielle usw.

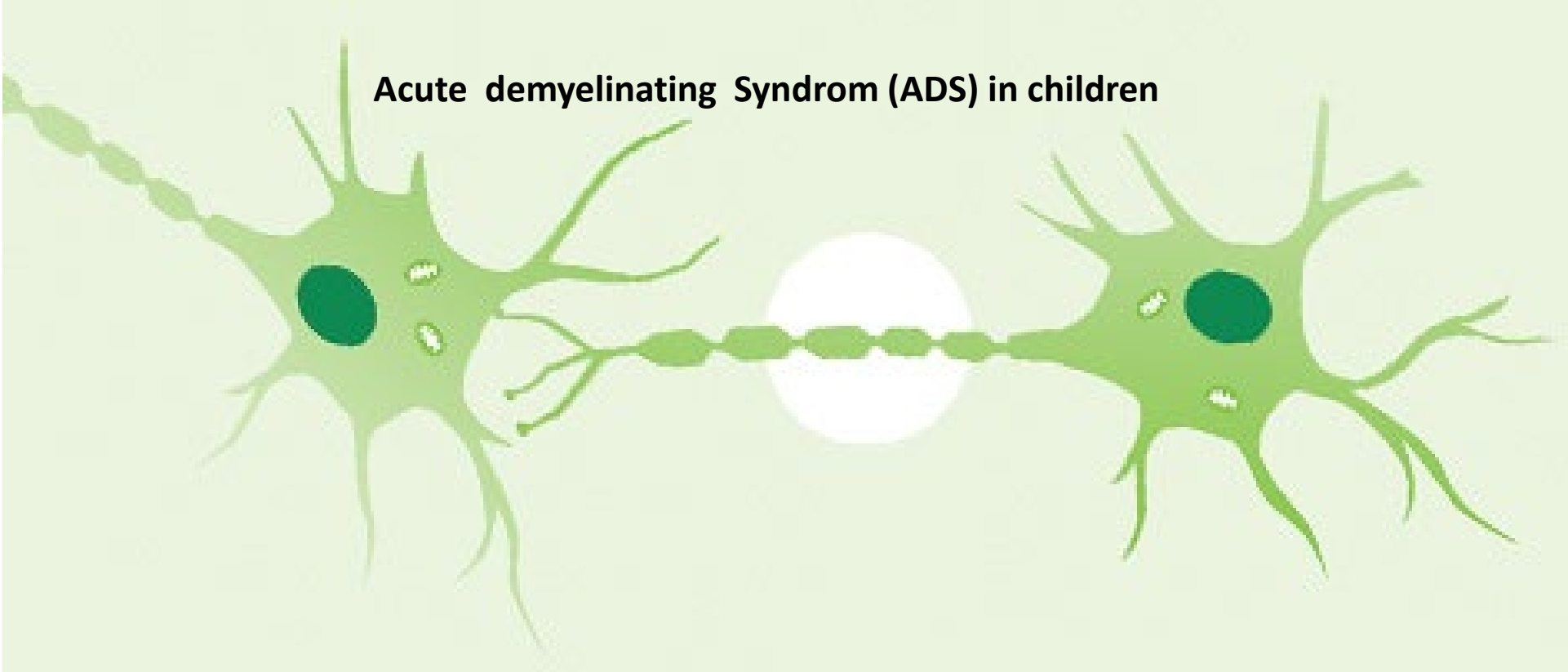
2. Erkrankungen der angeborenen/  
erworbenen Immunantwort

3. Demyelinisierende- entzündliche  
Erkrankungen

4. Autoimmune- vermittelte  
Enzephalitiden

5. Primäre ZNS-Vaskulitis,  
Bewegungsstörungen (Chorea  
Sydenham), OMS, GBS/CIDP





MDEM

TM

MS

rec TM

LETM

ON

CIS

ADEMON

ADEM

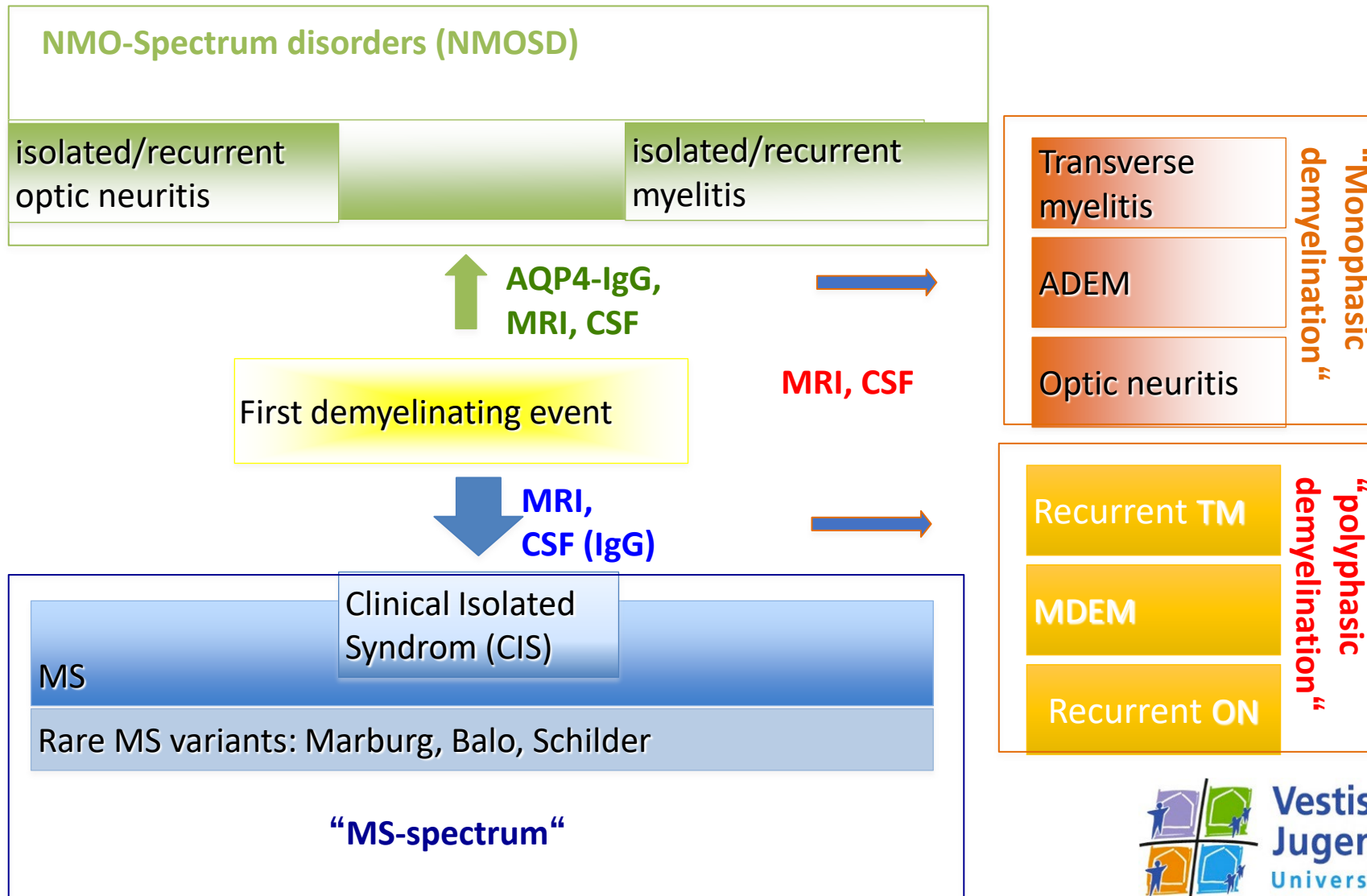
NMOSD

rec ON



Vestische Kinder- und  
Jugendklinik Datteln  
Universität Witten/Herdecke

# Differentialdiagnose akutes demyelinisierendes Syndrom:



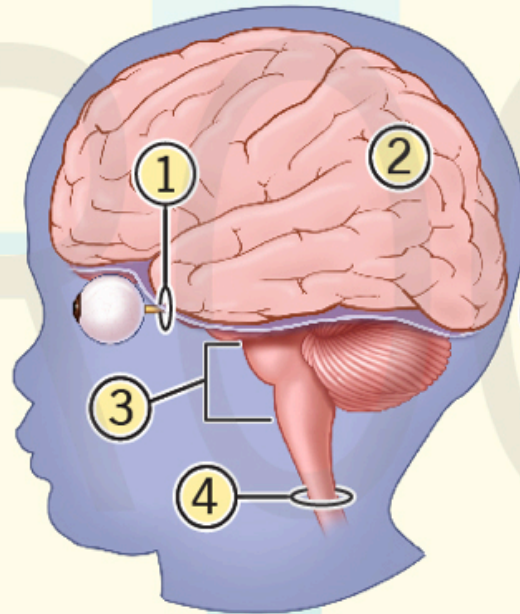
# Most Frequently Encountered Clinical and/or MRI Diagnoses that Mimic Multiple Sclerosis in Pediatric-onset Multiple Sclerosis (POMS)

## 1 Optic neuritis

- NMOSD
- MOGAD
- Isolated ON (seronegative)
- Leber hereditary optic neuropathy
- Infectious/parainfectious ON
- Uveitis/other inflammatory eye disease

## 2 Supratentorial

- NMOSD
- MOGAD
- ADEM
- Hemophagocytic lymphohistiocytosis
- Parainfectious/postinfectious encephalopathy
- Migraine vasculopathy



## 4 Myelitis

- NMOSD
- MOGAD
- Isolated idiopathic TM
- Parainfectious/postinfectious TM
- Acute flaccid myelitis
- Systemic rheumatological disorders

## 3 Brainstem and/or Cerebellar

- NMOSD
- MOGAD
- Bickerstaff encephalitis
- Hemophagocytic lymphohistiocytosis
- Malignancy
- Parainfectious/Postinfectious cerebellitis/encephalitis
- Mitochondrial disorder

# Hinweise für die Ursache einer Optikus Neuritis (ON):

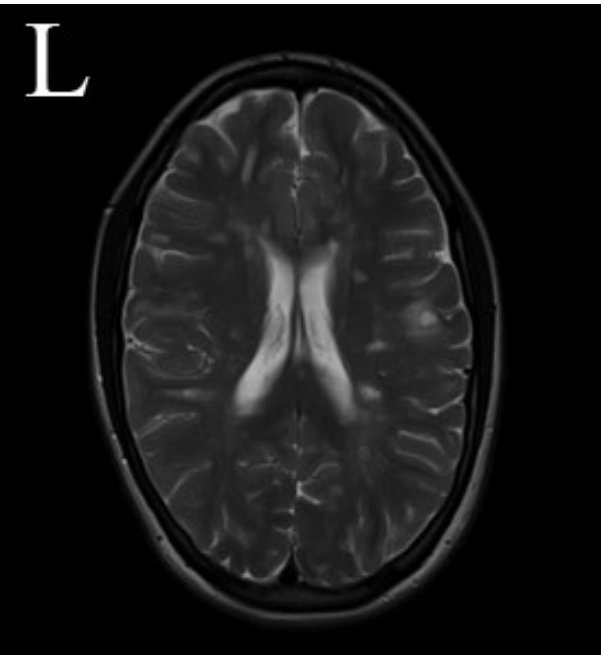
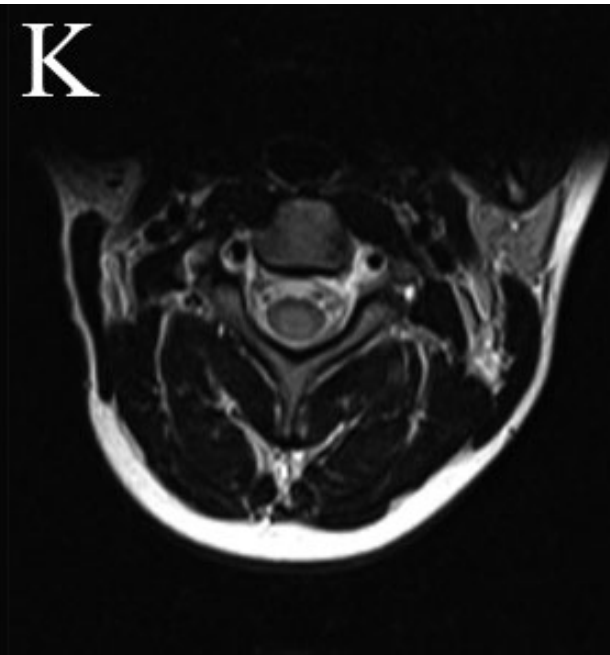
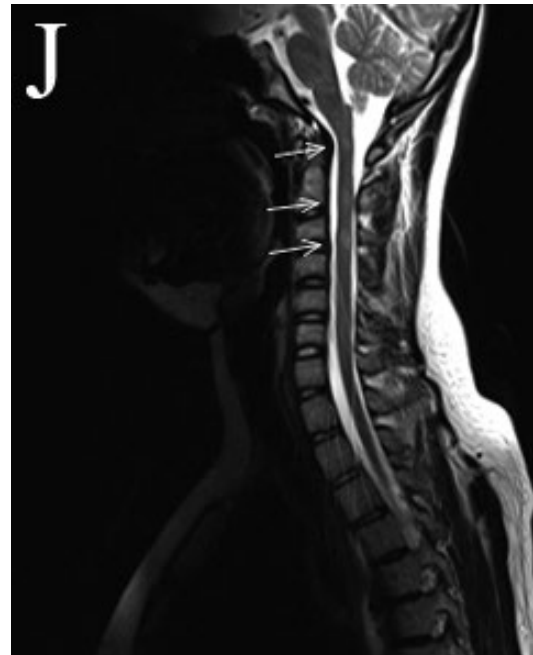
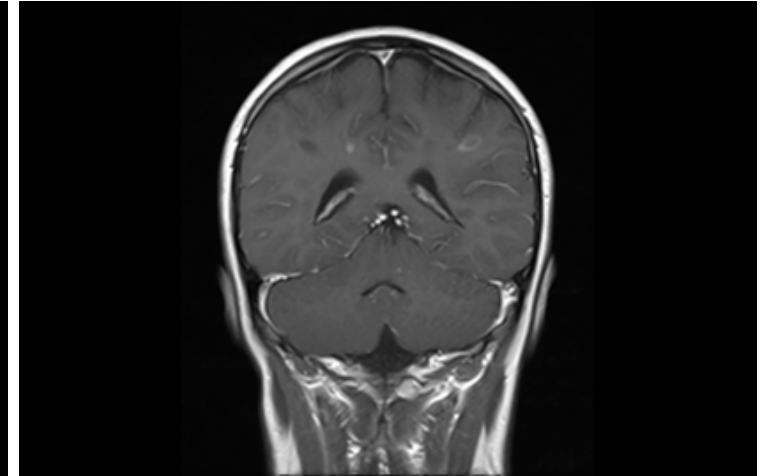
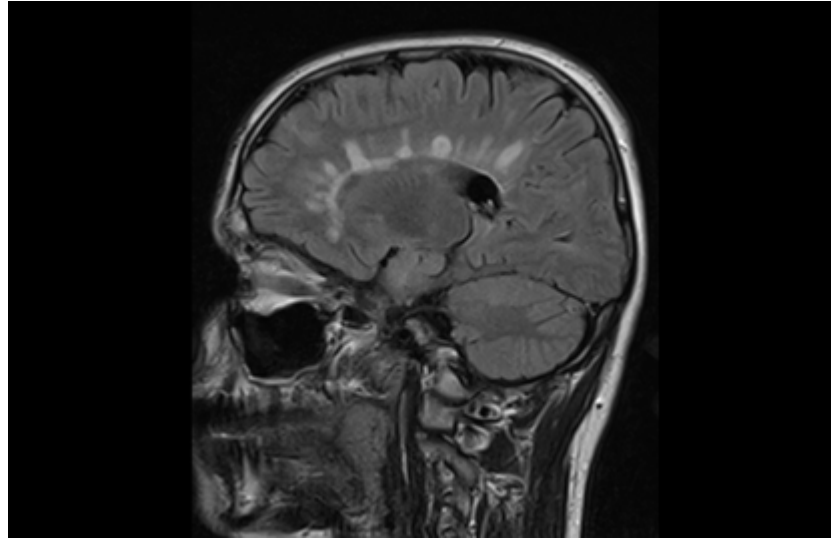
- isolated unilateral: normal MRI, no OCBs
- isolated bilateral: normal MRI, **often MOG abs**, rarely MS, NMOSD
- NMOSD: LETM sequentially/simultaneous, AQP4, MOG abs
- ADEM followed by ON (ADEM-ON): **MOG abs**
- MS: typical MRI, OCBs, no MOG or AQP4 abs
- Recurrent ON: **nearly always MOG abs**, nl MRI
- Others: exclude neuroborreliosis



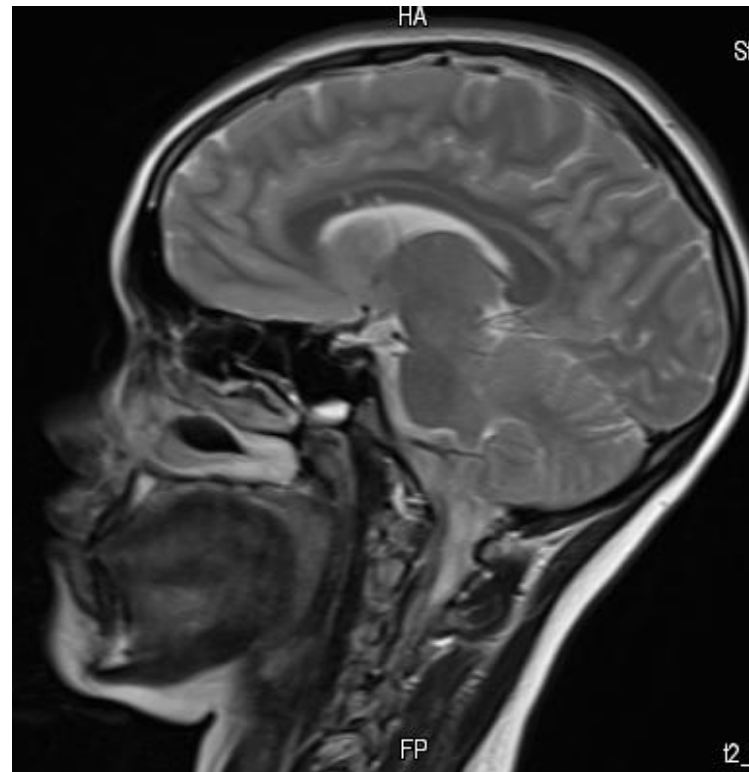
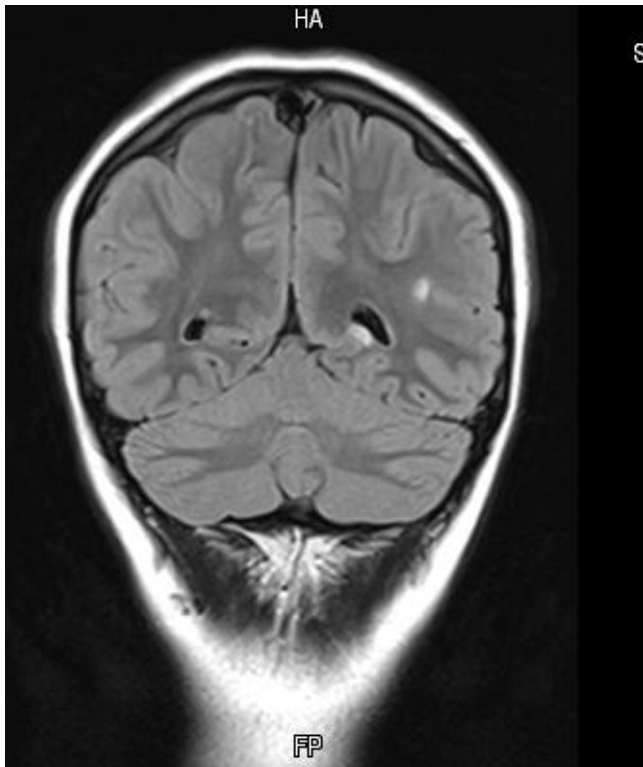


## Pat 1: MS

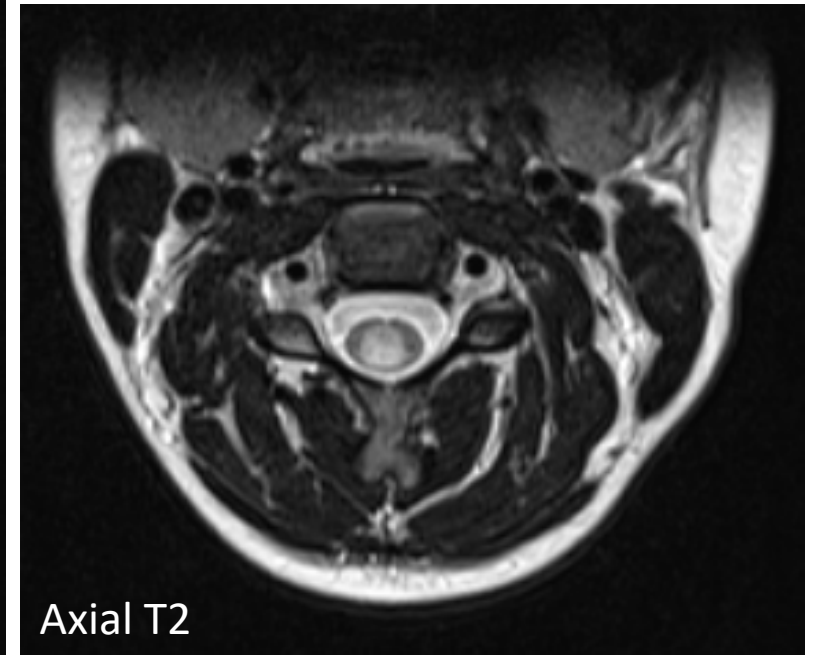
- 15 Jahre alter Junge mit ON links
- CSF: OCB positiv



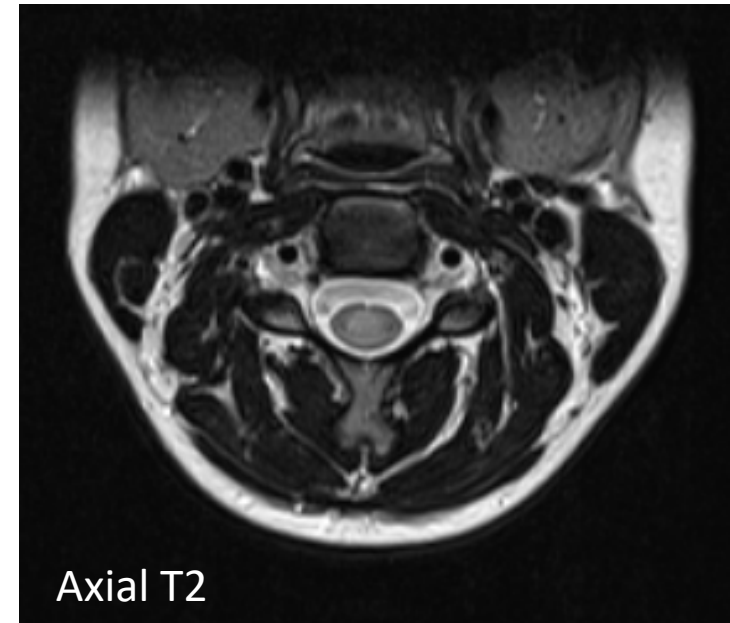
- 12 Jahre altes Mädchen mit einer Sehstörung rechts, geringe Läsionslast an 2 unterschiedlichen Lokalisationen, OCB positiv
- MS nach den McDonald-Kriterien von 2017



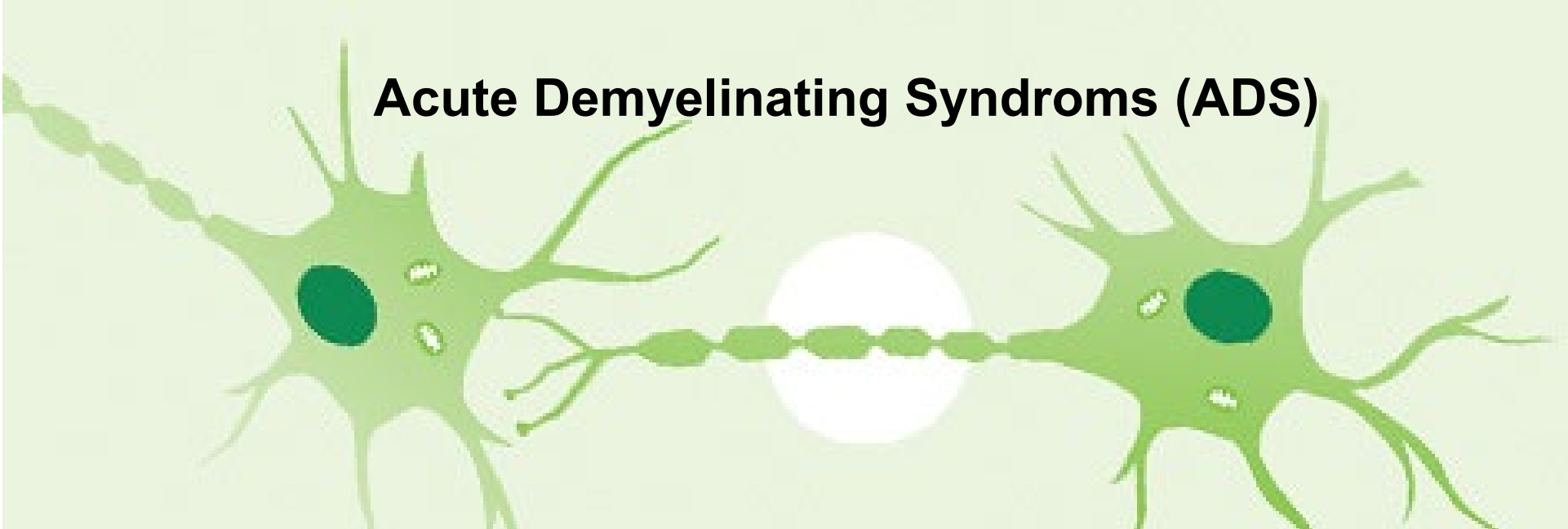
# MS – Beginn



MS – Verlauf: 5,7 Mo follow up



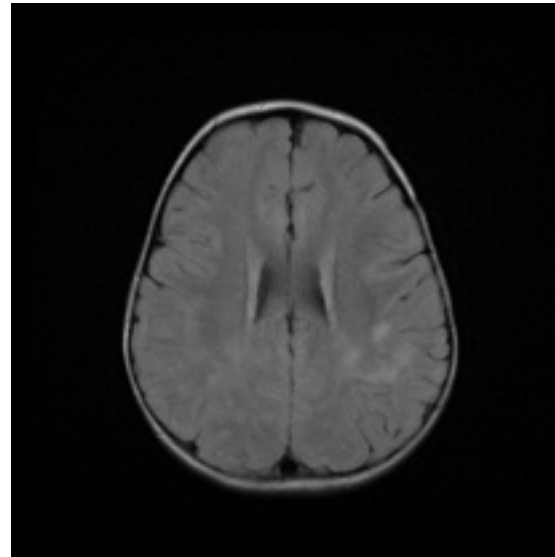
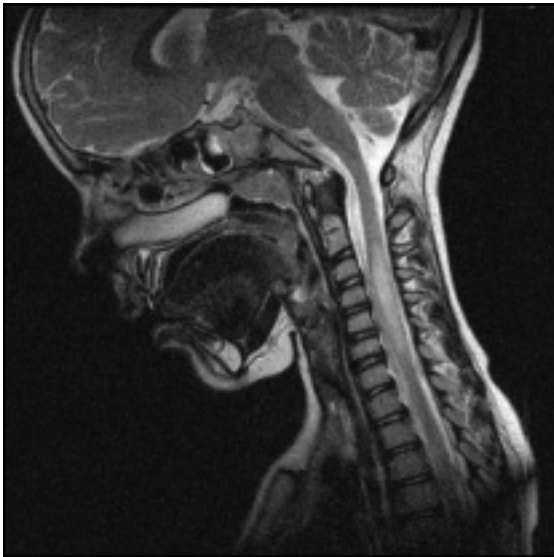
# Acute Demyelinating Syndroms (ADS)



Multiple Sklerose	Neuromyelitis optica Spectrum diseases	MOG Associated Diseases (MOGAD)	Ab neg
<p>CIS</p> <p>MS</p> <p>OCB, MRI</p>	<p>NMOSD</p> <p>AQP-4pos, neg/neg</p>	<p>ADEM    ADEMON</p> <p>NMOSD    MDEM</p> <p>          AQP4neg</p> <p>          rec ON</p> <p>          rec LETM</p> <p><b>Meningoencephalitis</b></p>	<p>ADEM</p> <p>TM</p> <p>ON</p>

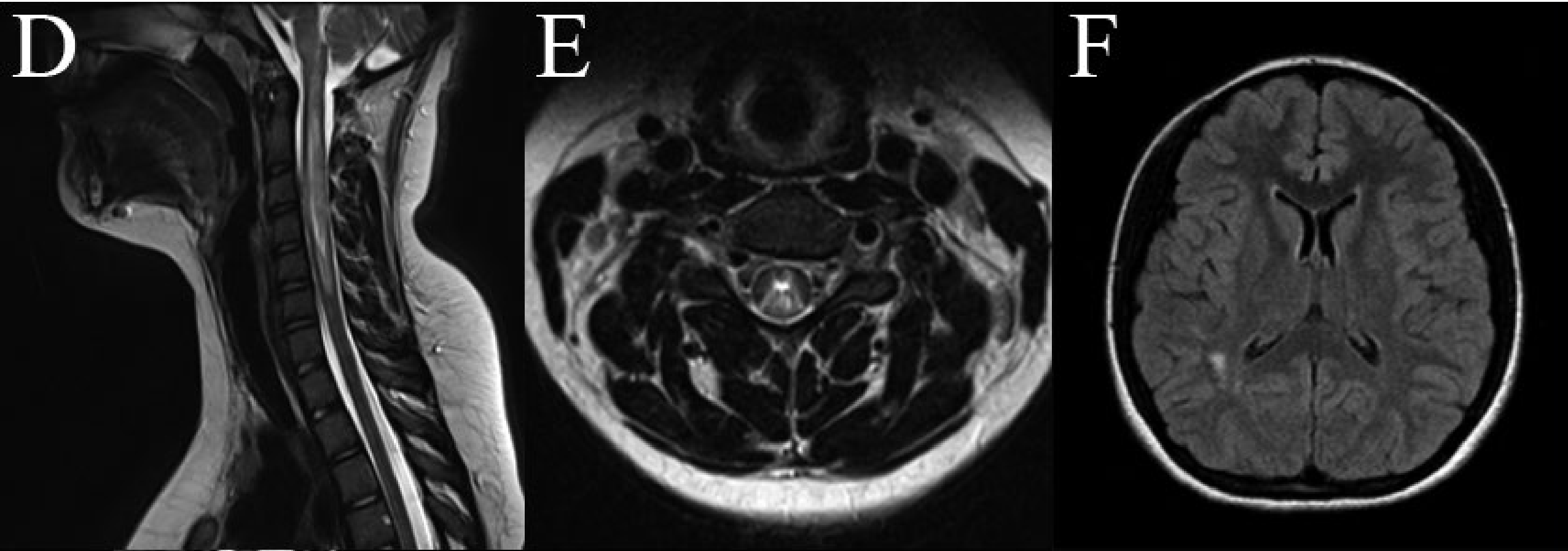
# Diagnose: NMOSD mit AQP4-Antikörpern

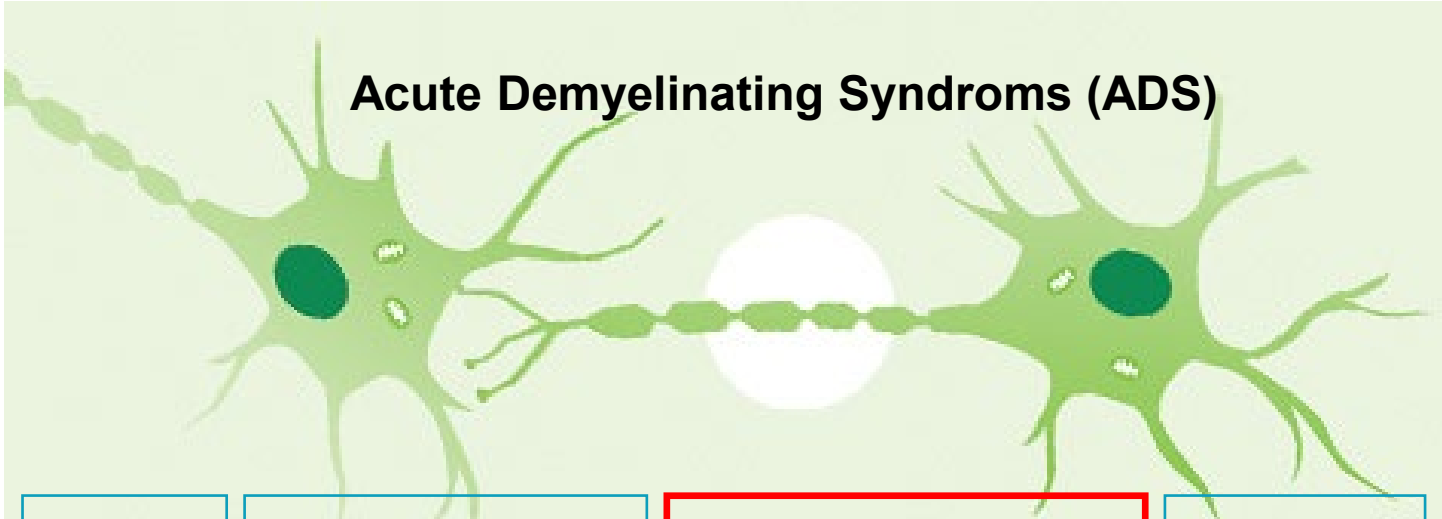
- ✓ 12 Jahre alter Junge beidseitiger Beinschwäche ,
- ✓ CSF 120 Zellen/ $\mu$ l.



- ✓ Longitudinale extensive transverse Myelitis (LETM)
- ✓ AQP4-IgG Ak positiv

# MRT bei NMOSD mit AQP4-Antikörpern





**Multiple Sklerose**  
 CIS  
 MS  
  
 OCB,  
 MRI

**Neuromyelitis optica Spectrum diseases**  
  
 AQP-4pos,  
 neg/neg

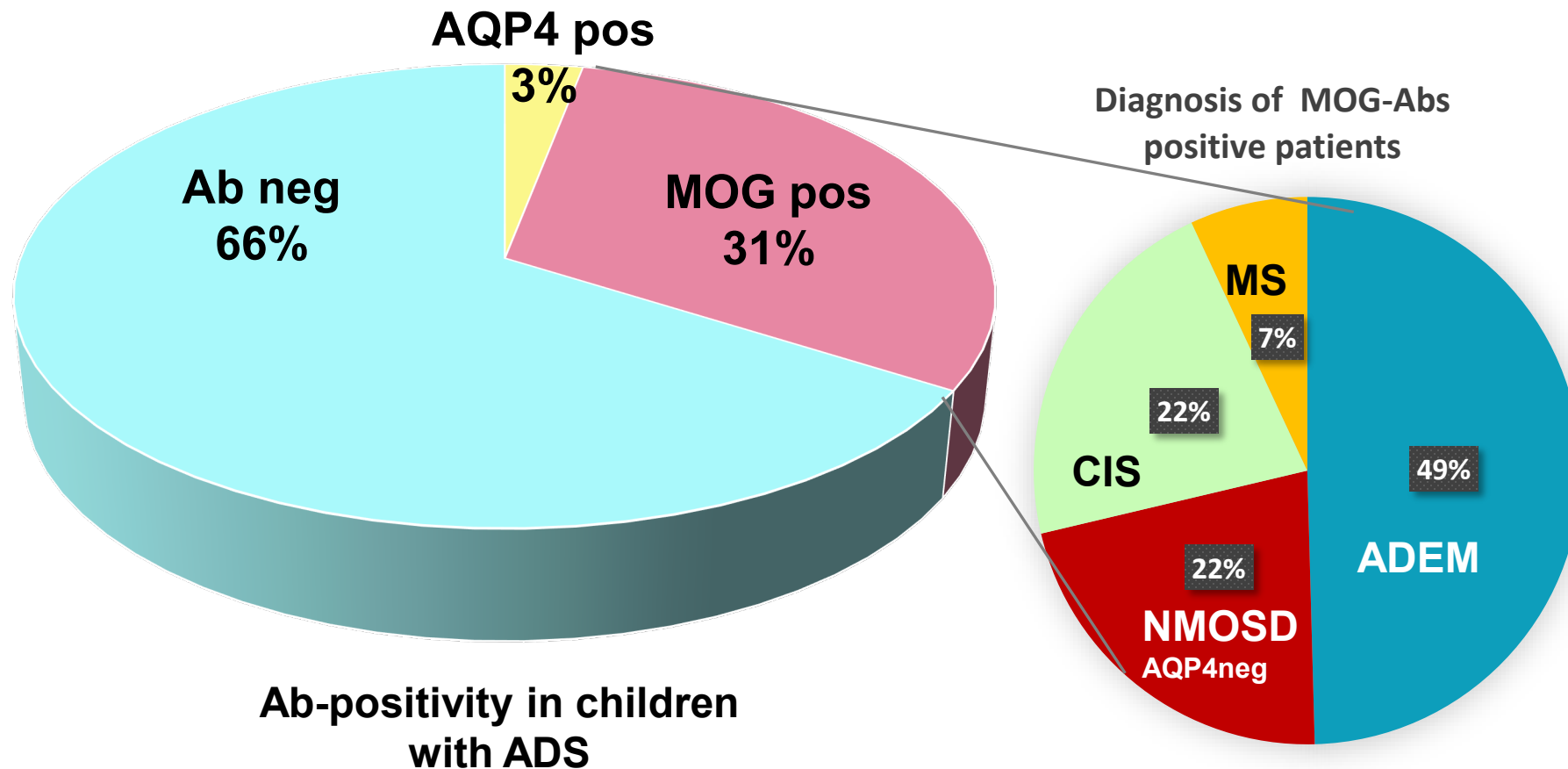
**MOG Spectrum diseases**  
 ADEM ADEMON  
 NMOSD MDEM  
 AQP4neg rec ON  
 rec LETM  
  
 Meningoencephalitis,  
 Leukodystrophy  
 phenotype

**Ab neg**  
 ADEM  
 TM  
 ON





# 30% aller Kinder mit einem akuten demyelinisierenden Syndrom haben Serum MOG-AK

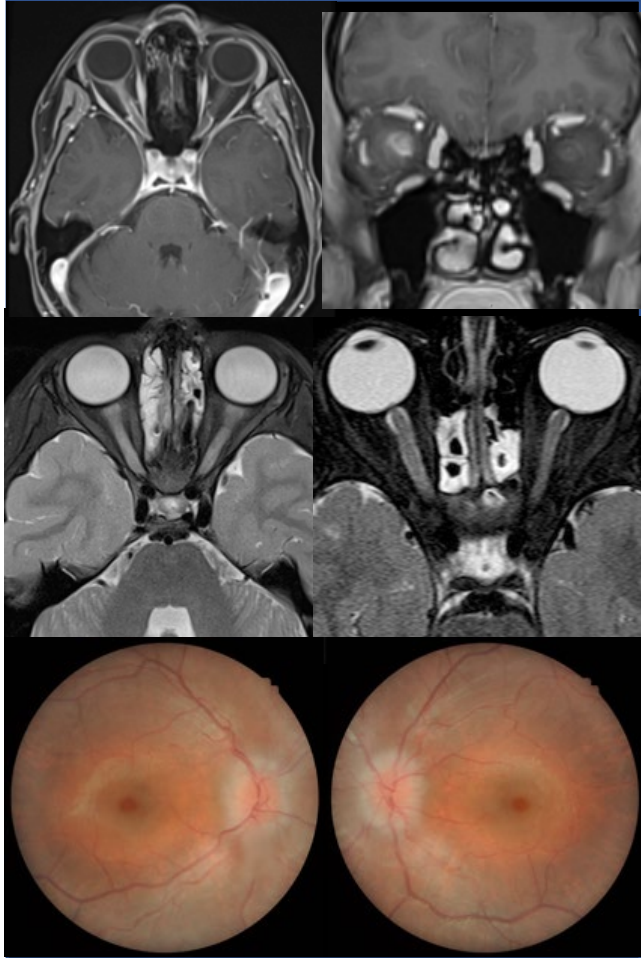


## DIAGNOSIS OF MOGAD: ALL THREE CRITERIA MUST BE FULFILLED



<b>1- First acute/subacute clinical event</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Optic neuritis</li> <li>Myelitis</li> <li>ADEM</li> <li>Cerebral syndrome with monofocal or polyfocal deficits</li> <li>Brainstem or Cerebellar syndrome</li> <li>Cerebral cortical encephalitis</li> </ul>	
<b>2- Seropositive MOG-IgG test result</b>	<b>ADEM phenotype</b> seropositive by fixed- or live-CBA	No additional requirement
	<b>Non-ADEM phenotype:</b> high seropositive by live-CBA	Not additional requirement
	<b>Non-ADEM phenotype:</b> low seropositive by live-CBA or seropositive by fixed-CBA	At least one of the supporting clinical/MRI requirements needed <sup>A</sup>
<b>3- Exclusion of MS, AQP4-IgG associated disease, or any better explanation</b>		
<b>A- Supporting clinical / MRI requirements</b>	Optic Neuritis	Bilateral simultaneous clinical involvement; longitudinal optic nerve involvement (>50%); perineural optic sheath enhancement; optic disc edema
	Myelitis	Longitudinally extensive myelitis; central cord lesion; H sign; conus lesion
	Brain/ brainstem syndromes	Large ill-defined T2-hyperintense lesion/s in supratentorial or infratentorial (brainstem, middle cerebellar peduncle) WM; deep GM involvement; cortical lesion with/without lesional and overlying meningeal enhancement

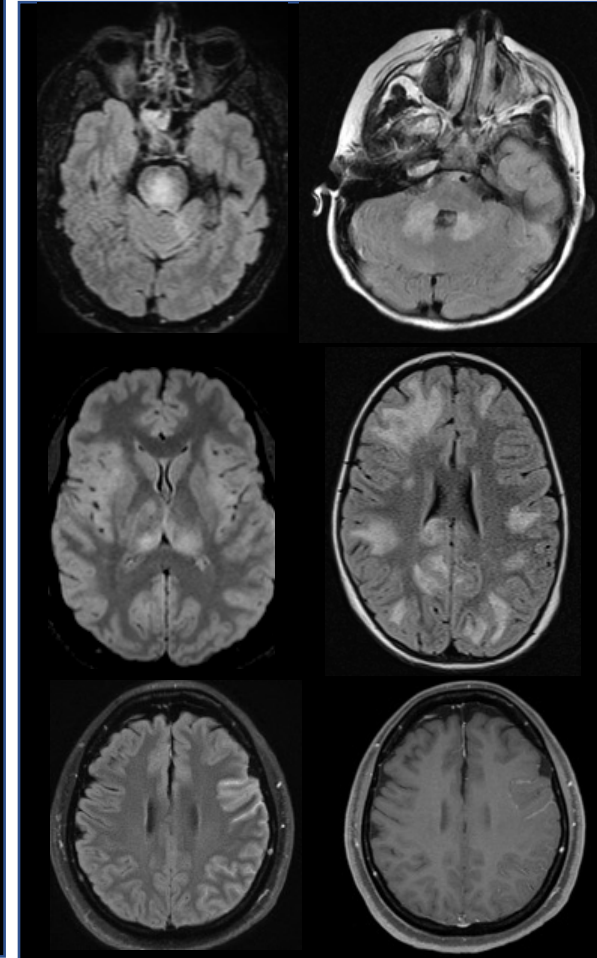
Optic nerve



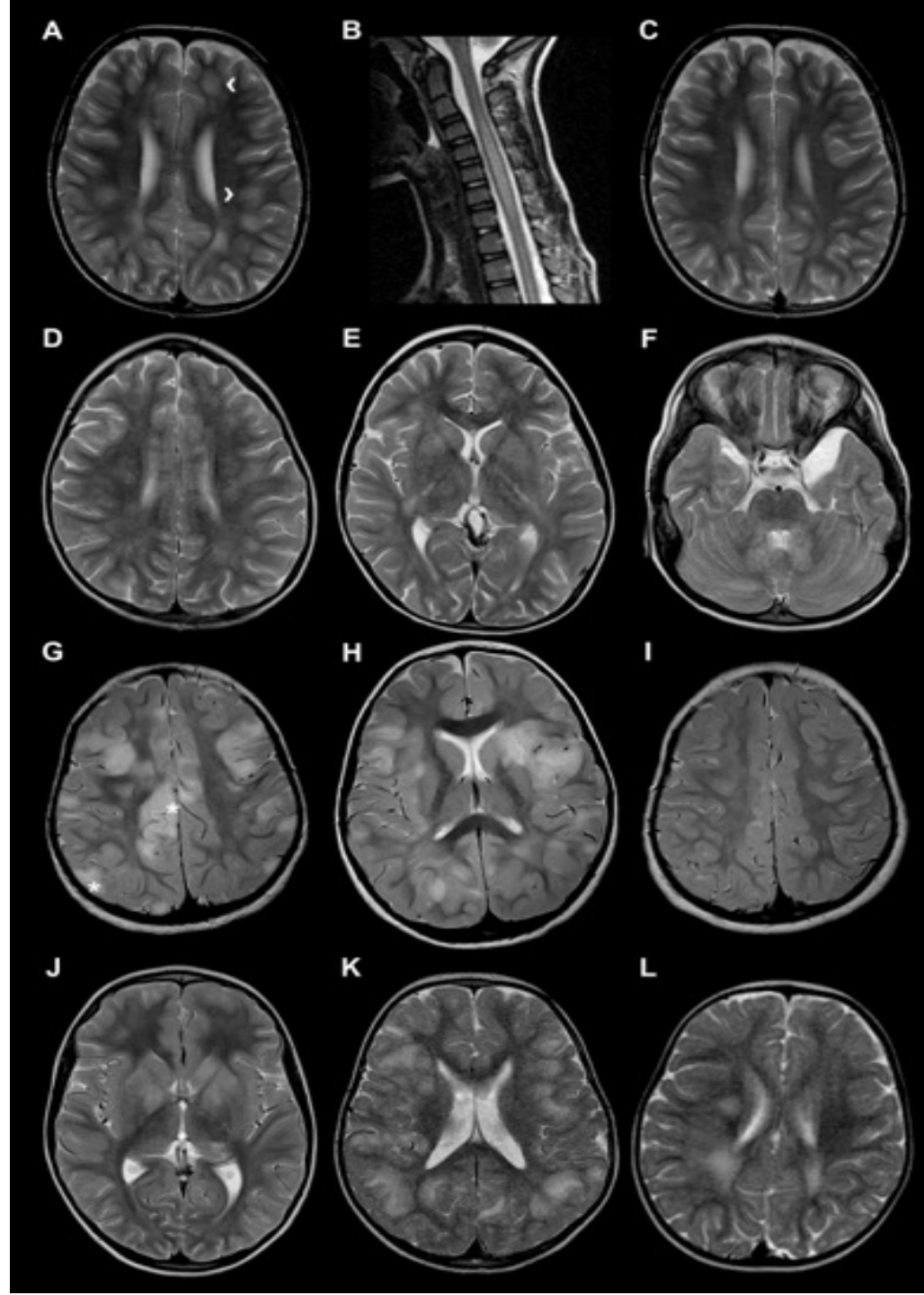
Spinal cord



Brain

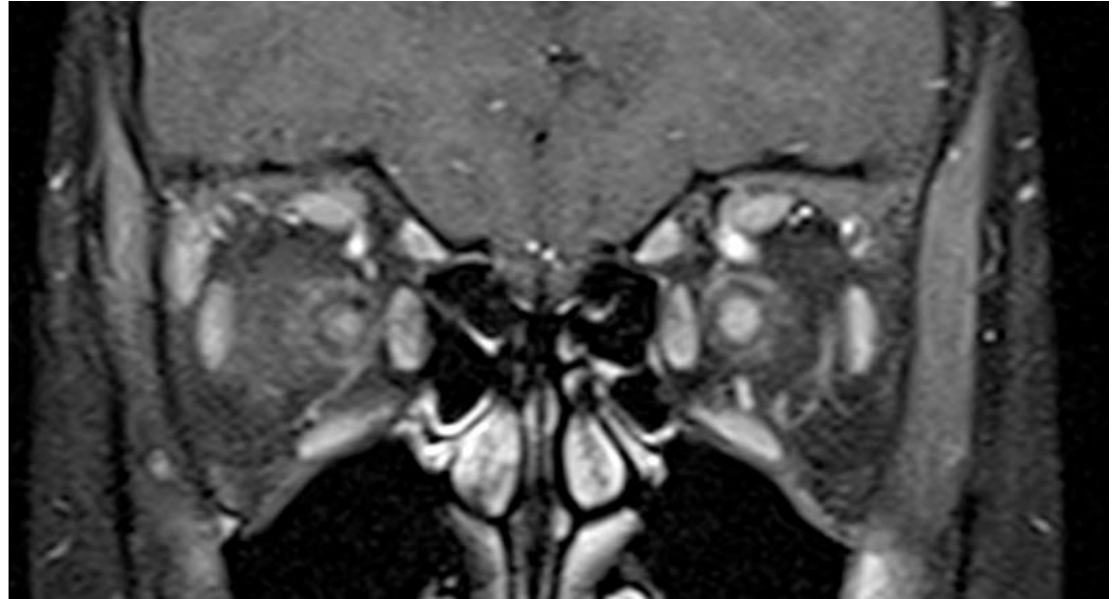
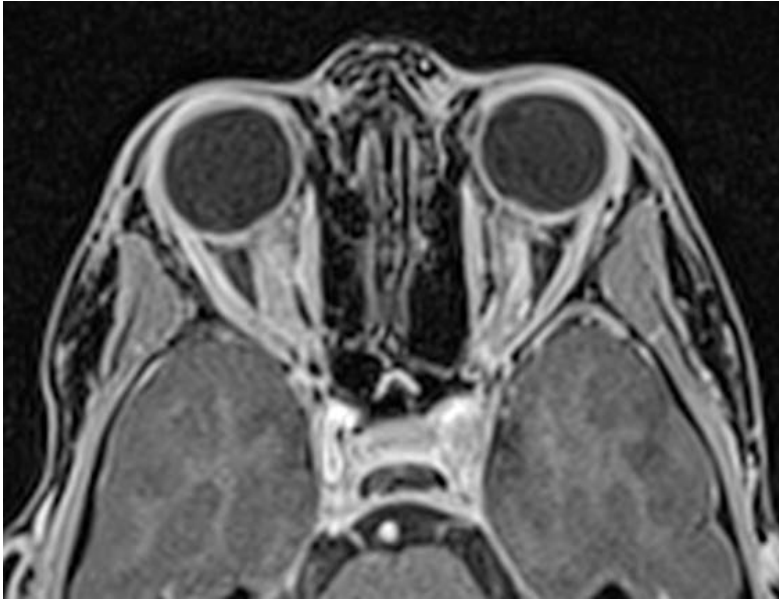


# MRT- Bildgebung bei Kindern ADEM und MOG-Antikörpern bei Kindern:



Baumann et al, J Neurol 2018

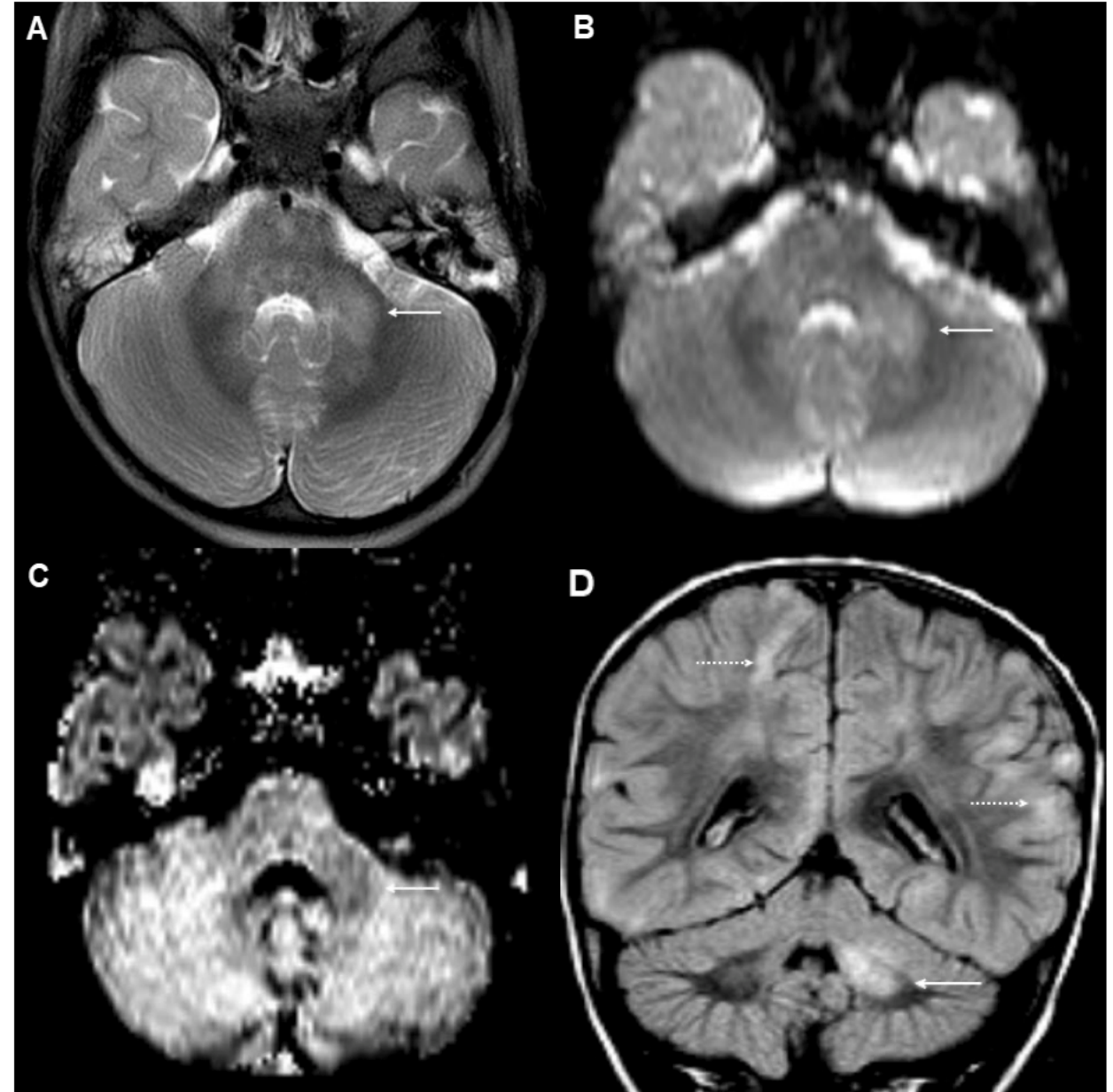
Kinder mit bilateraler ON haben fast immer Serum MOG-Ak!!!!



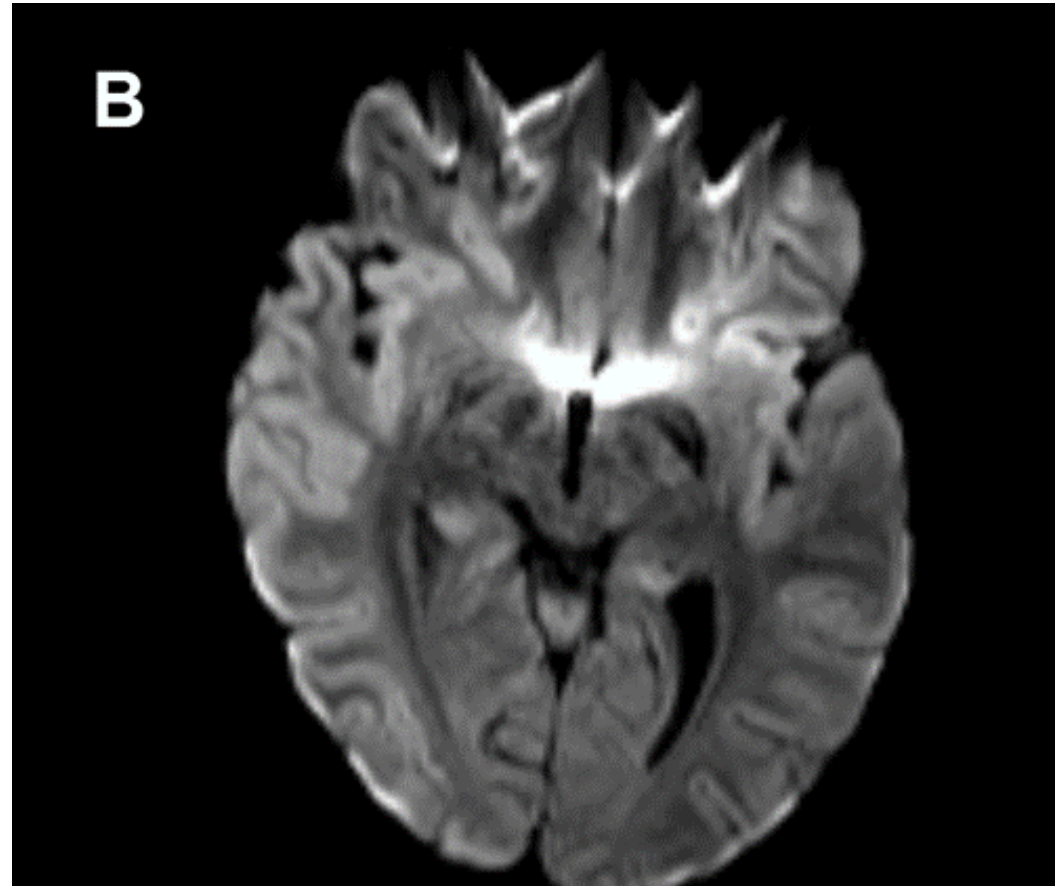
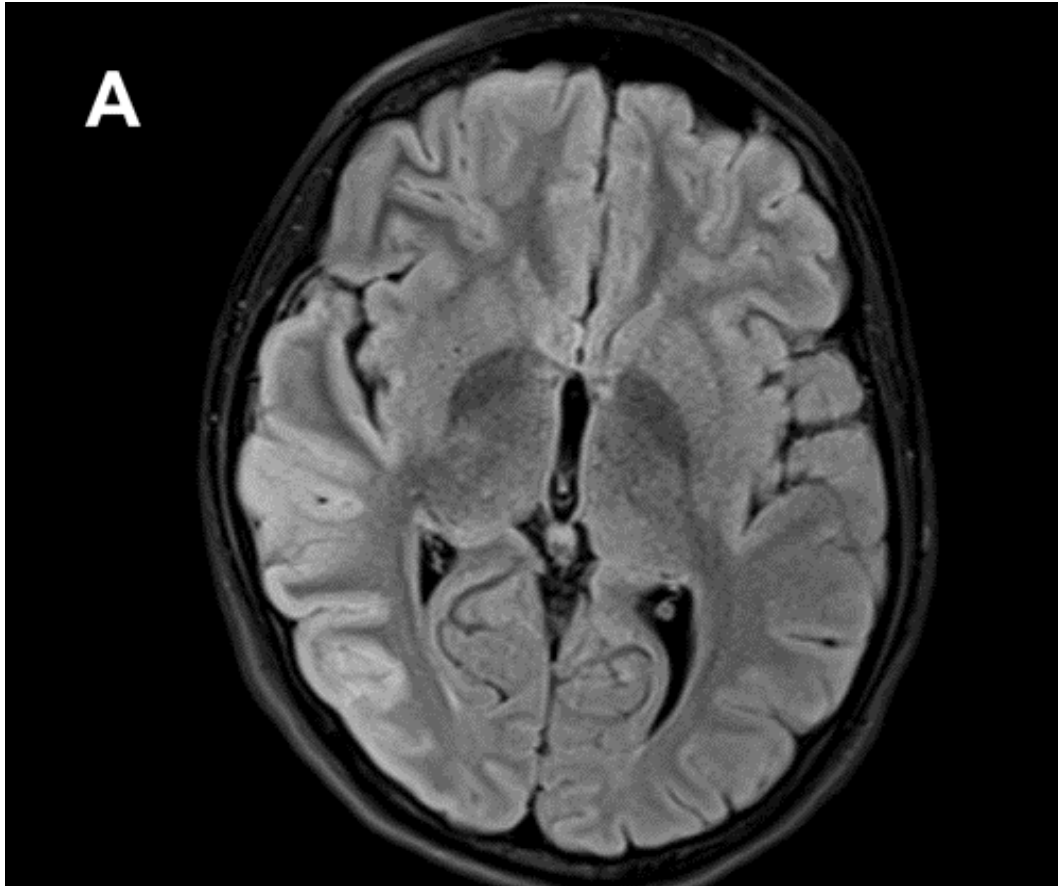
8 Jahre altes Mädchen mit beidseitiger Sehschwäche

cMRI eines 2,4 Jahre  
alten Jungen mit Ataxie,  
Dysarthrie und  
MOG-Antikörper im Serum

Diagnose: akute  
Zerebellitis plus



# cMRT 1. Patientin mit MOG-Enzephalitis in Deutschland

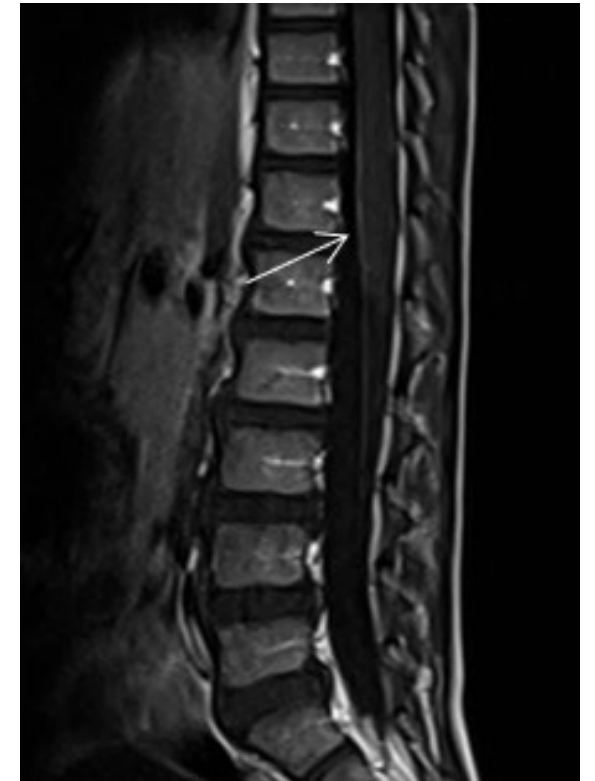


Bilder A (FLAIR) + B (DWI): 14 J/ w, Fieber, KS, KA, Hemiparese rechts;  
Zellzahl CSF: 73/  $\mu$ l; MRT: kortikales Enhancement; MOG-Ak Titer: 1:640



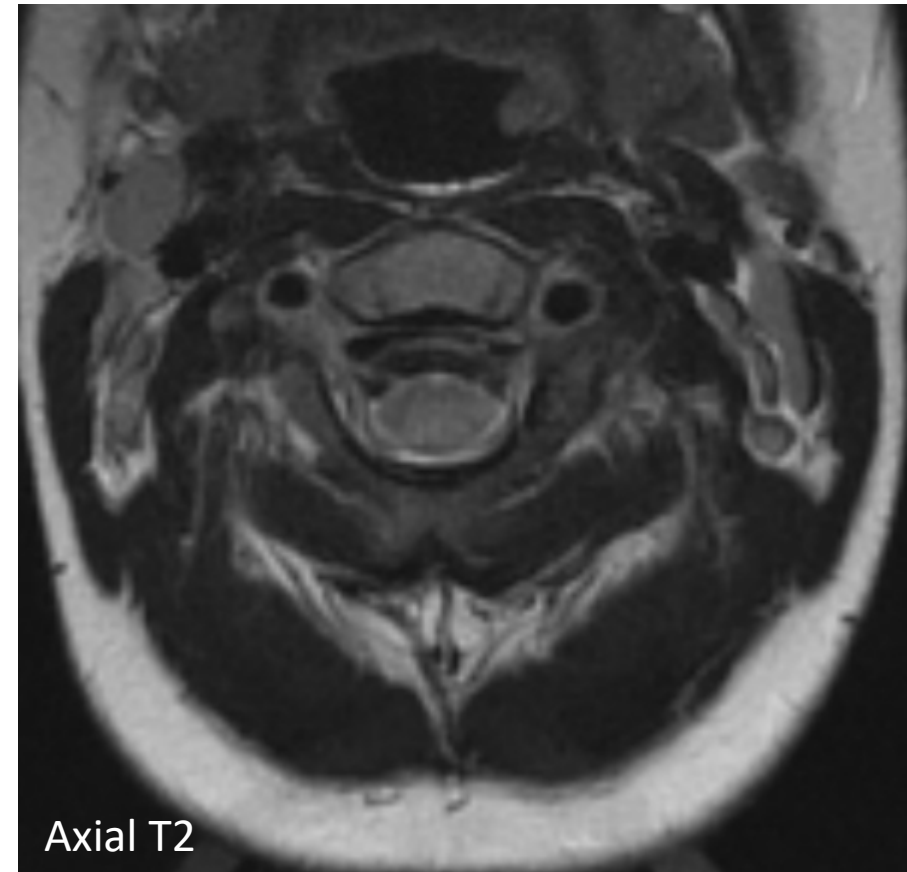
Vestische Kinder- und  
Jugendklinik Datteln  
Universität Witten/Herdecke

# MOGAD – Beginn mit LETM, H-Zeichen und leptomeningeales Enhancement





# MOGAD – 2,5 Monate später mit kompletter Resolution der Läsionen



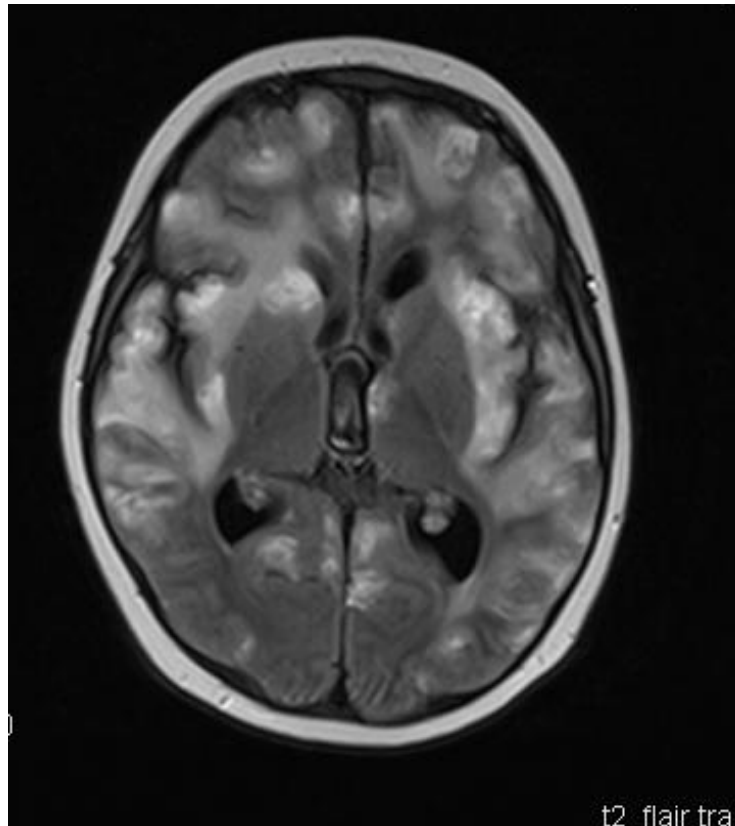
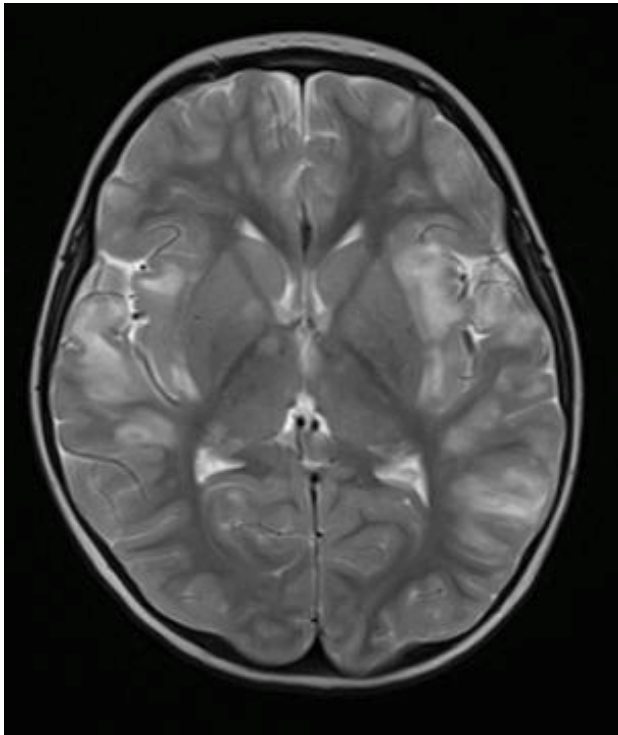
# Differentialdiagnosen:

- ZNS- Vaskulitis
- Neurosarkoidose
- Hashimoto Enzephalopathie (SREAT)
- **Akute nekrotisierende Enzephalopathie (ANE)**
- **HLH/Makrophagen-Aktivierungssyndrome**
- Primäre ZNS-Tumore
- Neuroborreliose
- Leukodystrophien
- **Energiestoffwechsel-Erkrankungen**
- ...



## Pat.1 X-linked proliferative Erkrankung (SH2D1A-Mutation)

- 3 Jahre alter Junge mit Müdigkeit, Gangstörung einer Vielzahl von unscharfen Läsionen in der weissen Substanz
- CSF: 242 Zellen/ $\mu$ l.
- Dx: ADEM



1 mo later

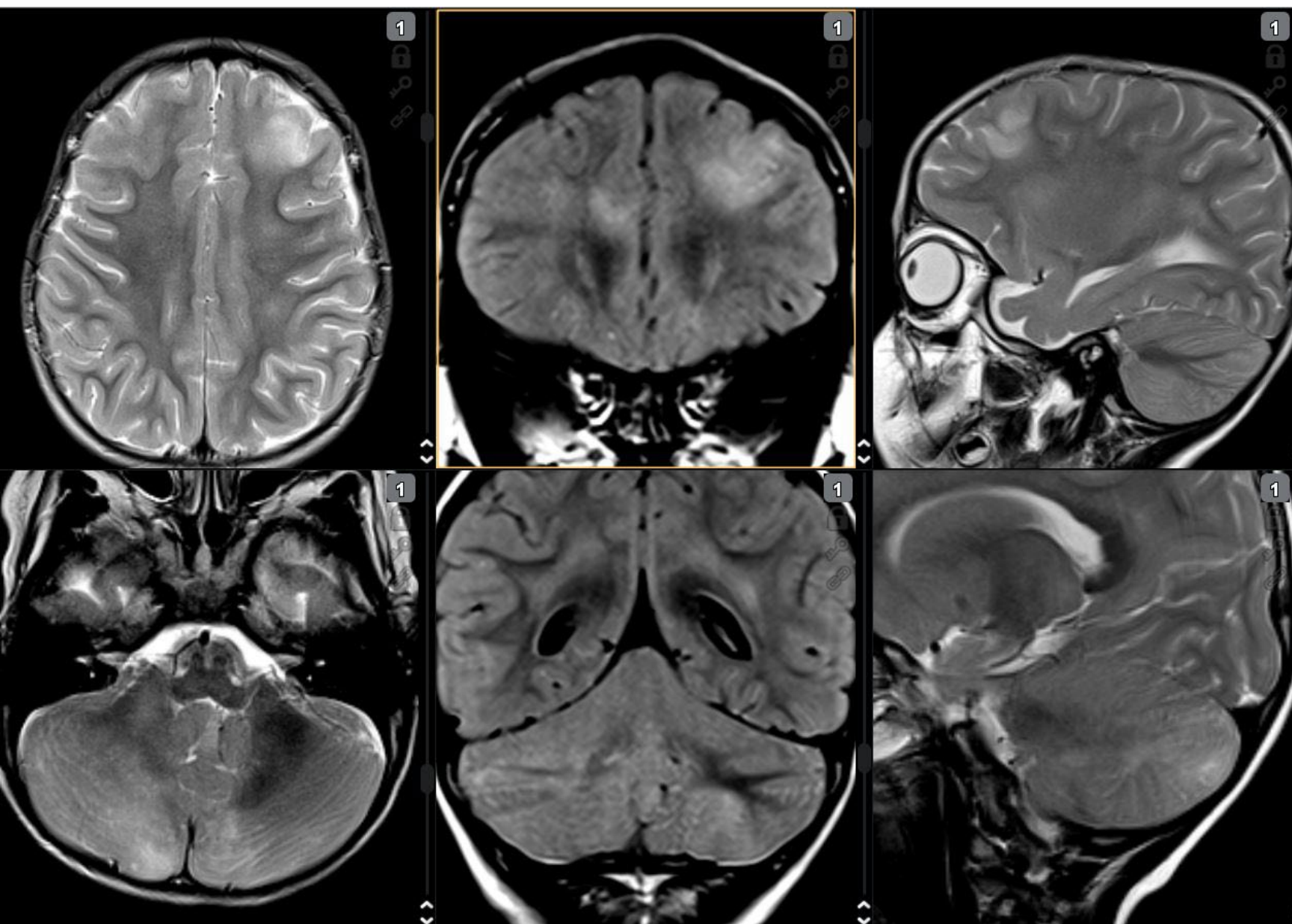


Vestische Kinder- und  
Jugendklinik Datteln  
Universität Witten/Herdecke

## Pat.2. 10/2021: Neuss

- Seit 4 Wochen zunehmendes Erbrechen
  - Eltern aus dem Irak, konsanguin (Cousine/Cousin)
  - 6 Jahre alter Bruder gesund
  - Cousine: im ersten Lebensjahr an unklarer Lebererkrankung verstorben
- **V.a. Gastritis, PPI-Therapie**
- Nüchternerbrechen & ataktisches Gangbild
- cMRT: Signalanhebung des Marklagers der rechten Kleinhirnhemisphäre, Aufstau der Temporalhörner bds., betonte Papillen
- LP: **Leuko 21/μl**, Glukose, Laktat & Eiweiß normwertig, Herpes PCR negativ, **OKB positiv**
- **Akute Zerebellitis**
- **Methylprednisolontherapie, Verlegung VKJK Datteln**





Dx: V.a Zerebellitis plus  
mit MOG-Ak (ausstehend)  
Deutliche Besserung unter  
IVMP-Behandlung

Wiederaufnahme mit  
fulminanter Verschlechterung  
mit Fieber, HSM  
und Hinweisen für ein  
HLH/Makrophagen-  
aktivierungssyndrom!!!!

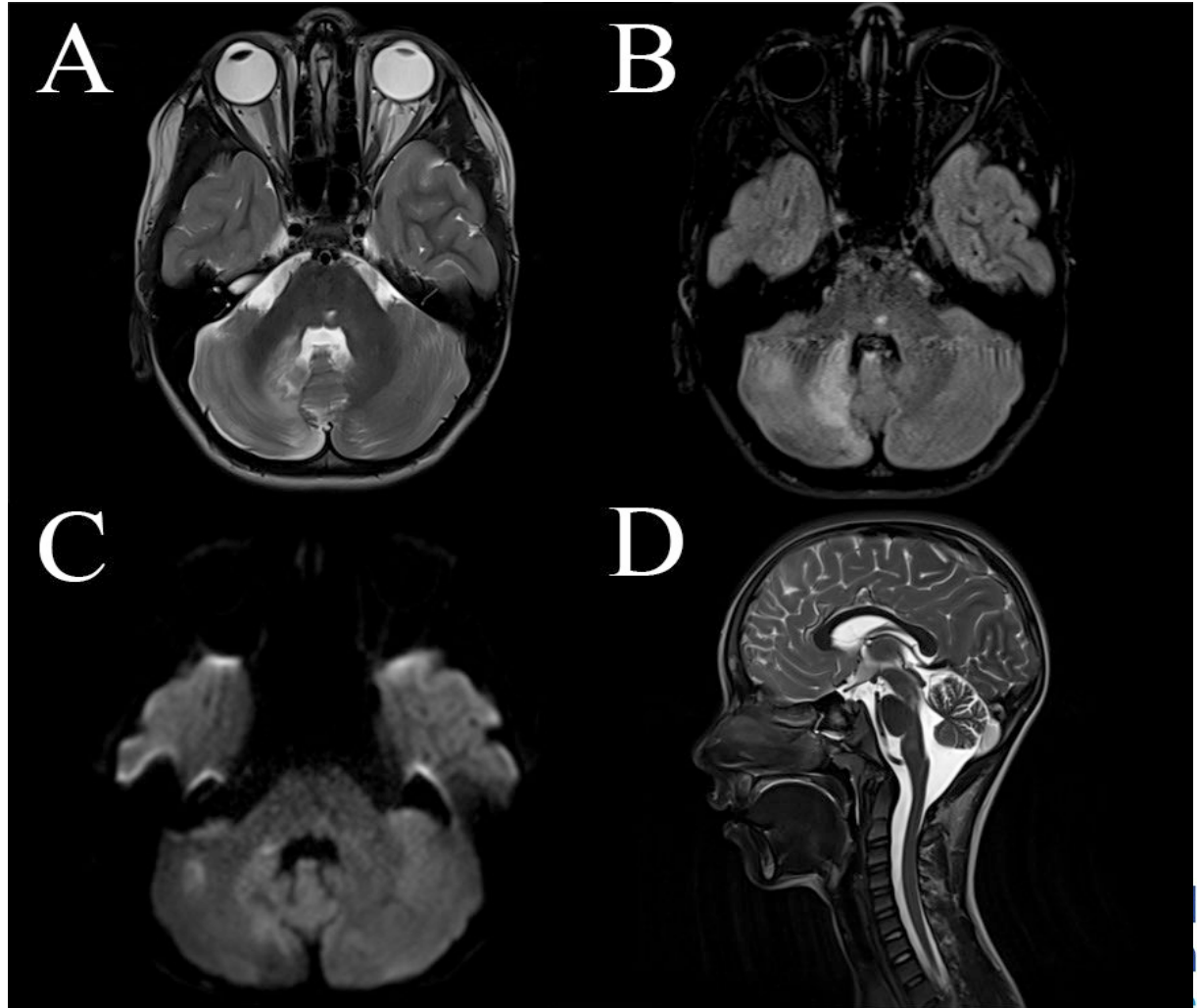


# Pat 3: 9 Jahre alter Junge

- Eltern sind nicht konsanguin
- Leichte grobmotorische EWR
- Plötzliche beidseitige Visusverschlechterung und Gangstörung
- Ausgelöst (?) durch Influenzaimpfung
- CSF: 1 Zelle/ $\mu$ l, Laktat 3.2 mmol/l
- Serum LFT normal, MOG und AQP4-IgG Ak neg
- Sehr gute Besserung unter IVMP/ IVIG

# Pat 3: 9 Jahre alter Junge

- MRT: Signalveränderungen im Zerebellum rechts, Mittelhirn und (A,B, C) and Medulla oblongata (D)



# Pat 3: 9 Jahre alter Junge

- 5 Mo später 2. Episode mit Nystagmus, visueller Verschlechterung, Ataxie
  - MRT- Ausdehnung der Läsionen
  - CSF Laktat 4.0 mmol/l
  - Besserung unter IVMP
  - Beginn einer RTX-Therapie
  - Nach weiteren 6 Mo 3. Episode trotz fehlen der CD 19 B-Zellen↓
- mtDNA-Sequenzierung: pathogenetische Variante m.13513G>A, p.Asp393Gly  
MT-ND5 (54% heteroplasmy)
- breites klinisches Spektrum (neonatal Leigh syndrome bis LHON's disease)

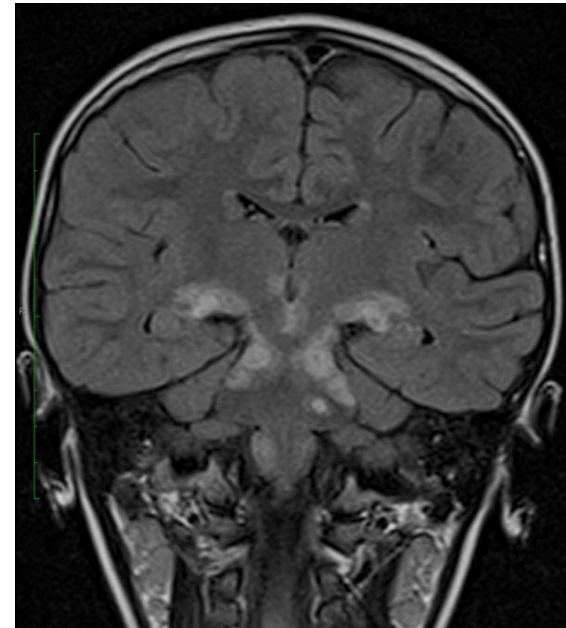
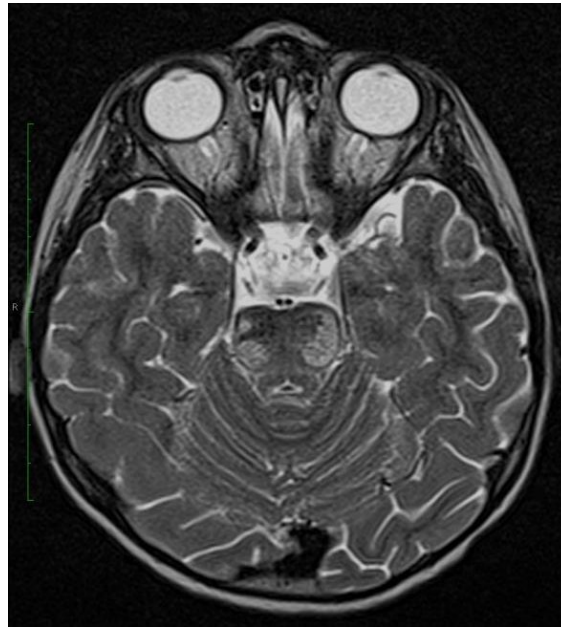
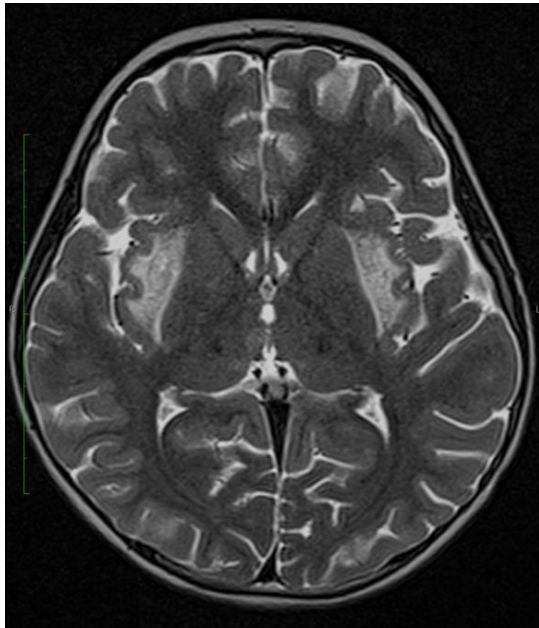




Spinales MRT eines Kindes mit plötzlichem Beginn mit einer asymmetrischen Parese und Infektion mit Enteroviren: Acute flaccid myelitis (AFM)



# Akute nekrotisierende Encephalopathie (*RANBP2-Mutation*)



# Red flags insbesondere für Energiestoffwechselstörungen:

- Vorgeschichte mit Entwicklungsverzögerung
- Konsanguinität
- Keine CSF Pleozytose
- CSF Laktat erhöht
- Progressiver, relapsierender Verlauf



Mitochondrial diseases mimicking autoimmune diseases of the CNS and good response to steroids initially



Adela Della Marina <sup>a,1</sup>, Annikki Bertolini <sup>b,1</sup>, Andreas Wegener-Panzer <sup>c</sup>,  
Marina Flotats-Bastardas <sup>d</sup>, Tabea Reinhardt <sup>d</sup>, Ines El Naggari <sup>b</sup>, Felix Distelmaier <sup>e</sup>,  
Astrid Blaschek <sup>f</sup>, Ulrike Schara-Schmidt <sup>g</sup>, Theresa Brunet <sup>g</sup>, Matias Wagner <sup>h,g,h</sup>,  
Dimitri Smirnov <sup>g,h</sup>, Holger Prokisch <sup>g,h</sup>, Saskia B. Wortmann <sup>k,l,2</sup>, Kevin Rostasy <sup>b,\*</sup>,  
<sup>2</sup>



**Vestische Kinder- und  
Jugendklinik Datteln**  
Universität Witten/Herdecke

# Fazit für die Praxis

- MS: in der Regel klare Diagnose dank Klinik, Liquor- und MRT-Befunden
  - MOGAD: monophasische Verläufe 70%, relapsierende Verläufe 30%,
  - Fallende MOG-Antikörper mit guter Prognose assoziiert
  - ADEM, ON, NMOSD-Phenotyp häufig
  - MOGAD-Kolibris- selten
- 
- Bei Kindern wesentlich breitere Differentialdiagnose zu bedenken!!!!
  - Immer Redflags abfragen!!!

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



**Vestische Kinder- und  
Jugendklinik Datteln**  
Universität Witten/Herdecke