

Epidemiologische Untersuchungen zu Kindern und Jugendlichen mit Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankungen



Medizinische
Universität
Innsbruck

C. Lechner¹, M. Baumann¹, E.M. Wendel², K. Schanda³,
M. Reindl³, K. Rostásy⁴



Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln
Universität Witten/Herdecke

¹ Department Kinder- und Jugendheilkunde, Pädiatrie I, Neuropädiatrie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich, ² Olgahospital, Neuropädiatrie, Stuttgart, Deutschland, ³ Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich, ⁴ Zentrum für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Deutschland

Einführung

Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankungen (NMOSD) sind schwere autoimmune Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) zumeist charakterisiert durch rezurrenente Episoden ein- oder beidseitiger Optikusneuritiden (ON), transverser Myelitiden (TM) und Hirnstammsyndromen (BS). Die Mehrheit der Erwachsenen mit der Erkrankung haben Serumantikörper gegen Aquaporin 4 (AQP4-Ak), gerichtet gegen den Wasserkanal Aquaporin 4. Bei pädiatrischen Patienten sind AQP4-Ak weniger häufig zu detektieren als Antikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-Ak). Bis vor kurzem wurde angenommen, dass Patienten mit MOG-Ak die bessere Prognose und den milderen Krankheitsverlauf haben als Patienten mit AQP4-Ak. Rezente Studien konnten jedoch zeigen, dass pädiatrische und adulte NMOSD-Patienten mit MOG-Ak auch rezurrenente Krankheitsverläufe haben können.

Eine dritte Gruppe von Kindern mit NMOSD besteht aus Patienten, die weder AQP4- noch MOG-Ak haben. Klinisch präsentieren sich diese zumeist mit simultanen oder sequentiellen Episoden von ON und longitudinaler extensiver TM (LETM).

Fragestellung

Erhebung epidemiologischer Daten zur Inzidenz und Prävalenz der pädiatrischen NMOSD im deutschsprachigen Raum. Auch ist wenig darüber bekannt, ob die oben erwähnten drei Gruppen in bestimmten Aspekten wie radiologischen Charakteristika, Liquorprofil, Therapieansprechen und Langzeitoutcome differieren. Entsprechend werden Studien mit adäquaten Patientenzahlen benötigt, welche Epidemiologie, Langzeitoutcome und Prognose von pädiatrischen Patienten mit NMOSD, entweder mit AQP4-Ak, MOG-Ak oder keinen Antikörpern, evaluieren.

Methoden

Die bereits begonnenen Initiativen zur Erfassung von pädiatrischen NMOSD-Patienten (ESPED, ESNEK, BIOMARKER Studie und NEMOS Junior) werden fortgesetzt. Dabei werden die o.a. notwendigen Informationen erhoben und evaluiert.

Falldefinition

Eingeschlossen werden alle Patienten <18 Jahren mit neu diagnostizierter NMOSD nach den aktuellen diagnostischen Kriterien:

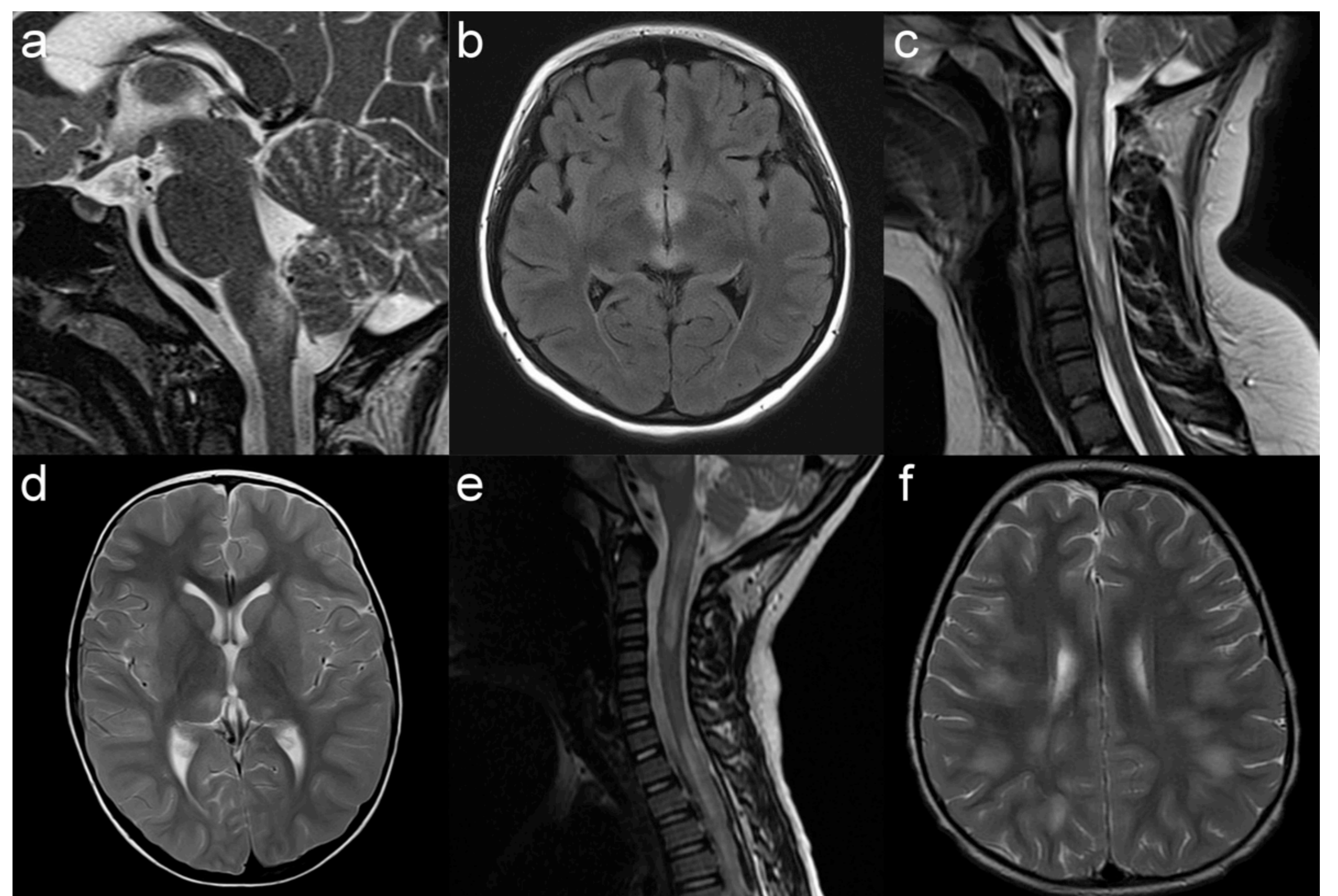
- **NMOSD mit AQP4-Ak:** mind. 1 klinisches Kerncharakteristikum und positive AQP4-Ak.
- **NMOSD ohne AQP4-Ak:** mind. 2 klinische Kerncharakteristika während einer oder mehrere Episoden und negative AQP4-Ak; 1 Charakteristikum obligat bestehend aus Optikusneuritis, langstreckiger (≥ 3 Segmente) transverser Myelitis oder Area postrema-Syndrom.

Für klinische Kerncharakteristika siehe Wingerchuk 2015.

Ergebnisse

Seit 2009 wurden uns mehr als 600 Kinder mit einem demyelinisierenden Event (darunter 14 NMOSD-Patienten; 7 mit MOG-Ak, 5 mit AQP4-Ak, 2 ohne Ak) und zwischen 01.03.2017 und 30.09.2018 mittels ESPED aus Deutschland insgesamt 17 Kinder und Jugendliche (8 weiblich, 9 männlich) mit neudiagnostizierter NMOSD zugewiesen. Trotz klarer Zuweisungskriterien entsprechend Wingerchuk 2015 erfüllten 11/17 zugewiesenen Kindern und Jugendlichen die Kriterien nicht. Der Grund, diese 11 PatientInnen (4/11 MOG-Ak positiv) dennoch weiter zu verfolgen, besteht im Risiko dieser Patienten für eine erneute Episode und dadurch einer eventuellen Erfüllung der diagnostischen Kriterien.

Von den derzeit mittels ESPED zugewiesenen 6 definitiven NMOSD-Patienten hatten 2 AQP4-Ak, 3 MOG-Ak und 1 keinen der beiden Autoantikörper. 4/6 waren männlich, das mediane Alter war 11,5 Jahre. Ein Patient mit AQP4-Ak sowie der seronegative Patient hatten eine Erstmanifestation mit bilateraler ON und LETM, der andere Patient mit AQP4-Ak hatte ein BS. Alle drei Patienten mit MOG-Ak fielen mit simultaner ON und LETM auf. Akut therapiert wurden alle Patienten mit einem intravenösen Methylprednisolonpuls. Der erste Patient mit AQP4-Ak erhielt keine Langzeittherapie, der zweite eine Therapie mit Rituximab.



Beispiele von MRT-Befunden bei NMOSD-PatientInnen

(a-c) 12a altes Mädchen mit AQP4-Ak positiver NMO: (a) initiales MRT mit Hirnstammläsion, (b) und zusätzlichen hypothalamischen und periaqueductalen Läsionen, und (c) LETM 4 Monate später. (d) 4a alter Bub mit MOG-Ak positiver LETM und Läsionen um den III. Ventrikel. (e-f) 5a alter Bub mit MOG-Ak positiver LETM (e) und (f) unscharf begrenzten supratentoriellen Läsionen.

Schlussfolgerung

Bei in Deutschland lebenden 11 Millionen Kindern unter 14 Lebensjahren, entspricht die Inzidenz für NMOSD aus unserer ESPED-Erhebung also ca. 0,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Kindern. Dies entspräche bereits publizierter Inzidenzraten. Da nicht anzunehmen ist, dass sämtlich neudiagnostizierten Kinder an unsere Studie gemeldet wurden, wird die tatsächliche Inzidenz also etwas höher liegen.

Referenzen

Wingerchuk DM, Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica, 2006. Jarius S, Testing for antibodies to human aquaporin-4 by ELISA: Sensitivity, specificity, and direct comparison with immunohistochemistry, 2012. Lennon VA, A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis, 2004. Wingerchuk DM, International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders, 2015. Rostásy K, Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica, 2013. Sato DK, Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders, 2014. Lechner C, Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease, 2016. Tenenbaum S, Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents, 2016.

Interessenskonflikte

CL, EW, KS: „Ich erkläre hiermit, dass ich seit dem 1. Oktober 2017 keine geschäftlichen, persönlichen oder materiellen Beziehungen zu Industrieunternehmen, Consulting-Unternehmen oder Kostenträgern bzw. Trägern von medizinischen Einrichtungen unterhalten habe.“ MB: „Ich erkläre hiermit, dass ich seit dem 1. Oktober 2017 geschäftliche, persönliche oder materielle Beziehungen zu den folgenden Industrieunternehmen, Consulting-Unternehmen oder Kostenträgern bzw. Trägern von medizinischen Einrichtungen unterhalten habe oder gegenwärtig unterhalte: Biogen/Vortragstätigkeit.“ KR: „Ich erkläre hiermit, dass ich seit dem 1. Oktober 2017 geschäftliche, persönliche oder materielle Beziehungen zu den folgenden Industrieunternehmen, Consulting-Unternehmen oder Kostenträgern bzw. Trägern von medizinischen Einrichtungen unterhalten habe oder gegenwärtig unterhalte: Merck/Vortragstätigkeit; Novartis/Vortragstätigkeit.“ MR was supported by research grants from the Austrian Science Promotion Agency (FFG) and the Austrian Multiple Sclerosis Research Society, The University Hospital and Medical University of Innsbruck (Austria; MR) receives payments for antibody assays (MOG, AQP4, and other autoantibodies) and for MOG and AQP4 antibody validation experiments organized by Euroimmun (Lübeck, Germany).