

(Case Report)

Pediatric Transverse Myelitis with Positive Anti-MOG Antibody

Krittawit Anuroj MD, cert in Pediatrics, cert in Pediatrics Neurology

Sunpasitthiprasong, Ubon Ratchathani Province

Correspondence to : krittawita@hotmail.com

(Received : 1 Sep 20 Revised : 10 Sep 20 Accepted : 15 Sep 20)

Abstract

Background : Antibody against myelin oligodendrocyte glycoprotein is associated with various central nervous system demyelination especially patient with clinical diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMO-SD) or certain CNS demyelinating disease but negative for anti-aquaporin-4. We present a pediatric patient with clinically diagnosed with long segments transverse myelitis with positive anti-MOG antibody.

Findings : An eleven-year-old patient presented with weakness on both legs and decreased sensation below T6 level. Magnetic resonance imaging of spine revealed intramedullary hypersignal intensity of spinal cord from C5 to T11 level with skipped lesion at T12 to conus medullaris. Serology studies were negative for oligoclonal band and anti-aquaporin-4 but positive for anti-MOG. Patient was treated with intravenous pulse methylprednisolone for five days and partially recovered.

Conclusion : Anti-MOG antibody may be suspected in patient who clinically presented with NMO-SD but negative for aquaporin-4 antibody and oligoclonal band.

Keyword : anti-MOG, transverse myelitis, neuromyelitis optica, Devic disease, longitudinal extended transverse myelitis, LETM, NMO, NMO-SD.

Royal Thai Air Force Medical Gazette, Vol. 66 No. 2 May - August 2020

(รายงานผู้ป่วย)

รายงานผู้ป่วยเด็กมาด้วย transverse myelitis และตรวจพบ anti-MOG antibody

นพ.กฤตวิทย์ อนุโรจน์ พบ., วว.กุมารเวชศาสตร์, วว.กุมารเวชศาสตร์ประสาทวิทยา

รพ.สรรพสิทธิประสงค์, จว.อุบลราชธานี

บทคัดย่อ

บทนำ : Antibody ต่อ Myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG) สามารถพบได้ในโรคกลุ่ม CNS demyelination หลายโรค โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยทางคลินิกว่าป่วยด้วยโรค neuromyelitis optica spectrum disorder (NMO-SD) แต่ตรวจไม่พบ antibody ต่อ aquaporin-4 (anti-AQP4) รายงานนี้กล่าวถึงผู้ป่วยที่มาด้วย transverse myelitis ที่เป็นขนาดยาว และตรวจพบ anti-MOG จาก serum

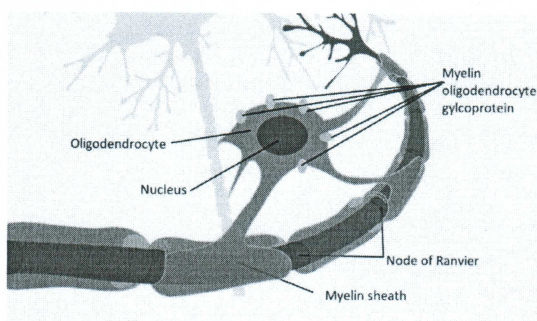
ผลการศึกษา : ผู้ป่วยเด็กอายุ 11 ปี มาพบแพทย์ด้วยอาการขาอ่อนแรงทั้งสองข้างและสูญเสียความรู้สึกตั้งแต่ระดับ T6 ลงไป ผลการตรวจ MRI spine พบว่ามีสัญญาณผิดปกติตั้งแต่ระดับ C5 ถึง T11 รอยโรคข้ามระดับ T12 ไปและมีรอยโรคที่ conus medullaris ผลการตรวจไม่พบ oligoclonal band และ anti-AQP4 แต่ตรวจพบ anti-MOG ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยให้ intravenous pulse methylprednisolone เป็นเวลา 5 วัน ภายหลังเริ่มกลับมาเดินได้

สรุป : อาจสงสัยผู้ป่วยว่าป่วยจาก anti-MOG ในผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับ NMO-SD แต่ตรวจไม่พบ oligoclonal band และ anti-AQP4

บทนำ

โรคกลุ่ม central nervous system demyelination นั้นประกอบไปด้วยหลายโรคด้วยกัน โรคที่เป็นที่รู้จักกันดี เช่น acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM), multiple sclerosis (MS), transverse myelitis (TM), neuromyelitis optica spectrum disease (NMOSD) ซึ่งทั้งหมดนั้นเป็นที่รู้จักกันอย่างกว้างขวาง รายงานผู้ป่วยนี้กล่าวถึงผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะ transverse myelitis และตรวจพบ anti-MOG จาก serum อันเป็นโรคที่ถือว่าค่อนข้างใหม่ที่สามารถตรวจพบ antibody ที่เฉพาะต่อโรคได้ไม่นานมานี้

Neuromyelitis optica หรือ Devic disease นั้นเป็นโรคที่ประกอบด้วย transverse myelitis ร่วมกับ optic neuritis⁽¹⁾ แต่เดิมเชื่อว่าเป็นโรคกลุ่มเดียวกับ multiple sclerosis⁽²⁾ แต่ต่อมาในปี ค.ศ. 2004 ได้มีการตรวจพบ antibody ของโรคนี้ ซึ่งเป็น antibody เฉพาะไม่พบใน multiple sclerosis โดยเป็น antibody ต่อ astrocyte water channel protein 4 หรือ aquaporin 4 (AQP4)⁽³⁾ โดยเมื่อเกิดการทำลายของ astrocyte แล้วจะส่งผลให้เกิดภาวะ demyelination ตามมาซึ่งมักเกิดที่ optic nerve และ spinal cord จึงสามารถวินิจฉัยแยกโรคกับ multiple sclerosis ได้อย่างชัดเจน เรียกโรคกลุ่มนี้ว่า neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยบางรายแม้จะมีอาการเข้าได้กับ neuromyelitis optica กลับตรวจไม่พบ anti-AQP4 แต่กลับตรวจพบ antibody ต่อ myelin oligodendrocyte glycoprotein แทน⁽⁴⁻⁶⁾



รูปที่ 1 แสดง myelin sheath ของ CNS ที่สร้างจาก oligodendrocyte และตำแหน่งของ myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) บนผิวเซลล์ของ oligodendrocyte (ภาพดัดแปลงจาก <https://en.wikipedia.org/wiki/Oligodendrocyte>)

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) เป็น glycoprotein ที่อยู่บน oligodendrocyte เชื่อว่าทำหน้าที่ช่วยในการรักษาสภาพของ myelin sheath⁽⁷⁾ จากการศึกษพบว่า MOG มีความเป็น immunogenic สูงมากส่งผลให้เกิดภาวะ autoimmune ได้ง่าย⁽⁸⁾ เมื่อมี antibody มาจับกับ MOG จะส่งผลให้เกิดการทำลาย oligodendrocyte และเกิดภาวะ demyelination ในที่สุด ปัจจุบันมีการแนะนำให้เรียกโรคที่เกิดจาก anti-MOG ว่า MOG associated disease (MOGAD) โดย MOGAD จะมี spectrum ของโรคที่มากกว่า anti-AQP4 (NMOSD) คืออาจเกิดได้ทั้ง optic neuritis (ON), transverse myelitis (TM), acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) และ multiple sclerosis (MS) อย่างใดอย่างหนึ่งหรือเกิดร่วมกันก็ได้⁽⁹⁾ การวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจ serum หา antibody ต่อ MOG 4 โดยอาจสงสัยผู้ป่วยที่มี anti-MOG ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยที่เสี่ยงเบื้องต้นที่ผู้ป่วยอาจเจ็บป่วยจาก anti-MOG (MOGAD)⁽⁹⁾

- * Male gender.
- * Caucasian ethnicity.
- * Single attack or few attack.
- * Bilateral or recurrent optic neuritis sparing the optic chiasm.
- * Longitudinal extensive transverse myelitis involving the lumbar segment and conus medullaris.
- * Good recovery after attack.

การตรวจน้ำไขสันหลังอาจพบว่ามีเซลล์เม็ดเลือดขาวได้จำนวนหนึ่งระหว่าง 30 ถึง 300 เซลล์ต่อไมโครลิตร มักพบเป็นชนิด mononuclear เด่น อาจพบโปรตีนปกติหรือสูงได้เล็กน้อย⁽⁹⁾ มักไม่พบว่าการเพิ่มของ IgG index ในน้ำไขสันหลัง หรือหากพบก็มักมีค่า titer ต่ำกว่าที่ตรวจจาก serum ดังนั้นการส่งตรวจหา antibody จึงนิยมส่งตรวจจาก serum มากกว่า⁽¹⁰⁾ ส่วน oligoclonal band นั้นมักตรวจไม่พบในน้ำไขสันหลังซึ่งแตกต่างจากโรค multiple sclerosis ซึ่งมักจะตรวจพบ oligoclonal band ได้บ่อย และตรวจได้พบราวร้อยละ 30 ในผู้ป่วย NMOSD⁽¹¹⁾ ปัจจุบันได้มีการเสนอแนวทางการส่งตรวจ anti-MOG IgG จาก serum ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แนวทางการส่งตรวจหา anti-MOG⁽¹²⁾

1. Monophasic or relapsing acute optic neuritis, myelitis, brainstem encephalitis, encephalitis, or any combination thereof,
and
2. Radiological or, only in patients with a history of optic neuritis, electrophysiological (VEP) findings compatible with CNS demyelination,
and
3. at least one of the following findings:
 - MRI
 - Longitudinally extensive spinal cord lesion (≥3 VS, contiguous) on MRI (so-called LETM)
 - Longitudinally extensive spinal cord atrophy (≥3 VS, contiguous) on MRI in patients with a history compatible with acute myelitis
 - Conus medullaris lesions, especially if present at onset
 - Longitudinally extensive optic nerve lesion (e.g., >1/2 of the length of the pre-chiasmal optic nerve, T2 or T1/Gd)d
 - Perioptic Gd enhancement during acute ON
 - Normal supratentorial MRI in patients with acute ON, myelitis and/or brainstem encephalitis
 - Brain MRI abnormal but no lesion adjacent to a lateral ventricle that is ovoid/round or associated with an inferior temporal lobe lesion and no Dawson's finger-type or juxtacortical U fiber lesion (Matthews-Jurynczyk criteria)
 - Large, confluent T2 brain lesions suggestive of ADEM
 - Fundoscopy
 - Prominent papilledema/papillitis/optic disc swelling during acute ON
 - CSF
 - Neutrophilic CSF pleocytosis or CSF WCC >50/?l
 - No CSF-restricted OCB as detected by IEF at first or any follow-up examinationi (applies to continental European patients only)
 - Histopathology
 - Primary demyelination with intralesional complement and IgG deposits
 - Previous diagnosis of "pattern II MS"
 - Clinical findings
 - Simultaneous bilateral acute ON
 - Unusually high ON frequency or disease mainly characterized by recurrent ON
 - Particularly severe visual deficit/blindness in one or both eyes during or after acute ON
 - Particularly severe or frequent episodes of acute myelitis or brainstem encephalitis
 - Permanent sphincter and/or erectile disorder after myelitis
 - Patients diagnosed with "ADEM", "recurrent ADEM", "multiphasic ADEM" or "ADEM-ON"

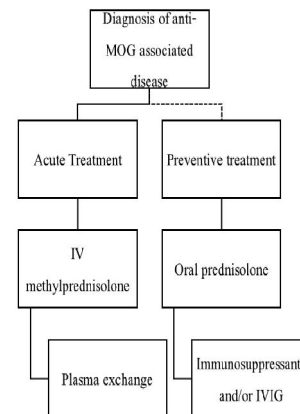
- Acute respiratory insufficiency, disturbance of consciousness, behavioral changes, or epileptic seizures (radiological signs of demyelination required)
- Disease started within 4 days to ~?4 weeks after vaccination
- Otherwise unexplained intractable nausea and vomiting or intractable hiccups (compatible with area postrema syndrome)
- Co-existing teratoma or NMDAR encephalitis

อธิบายคำย่อ VEP=visual evoked potential, CNS=central nervous system, VS=vertebral segment, MRI=magnetic resonance imaging, LETM=longitudinal extended transverse myelitis, ON=optic neuritis, ADEM=acute disseminated encephalomyelitis,

การช่วยวินิจฉัยอีกวิธีหนึ่งคือการฉายภาพทางรังสี (radioimaging) โดยการฉายภาพทางรังสีต้องทำโดยวิธี magnetic resonance imaging (MRI) รอยโรคที่มักขึ้นกับตำแหน่งความผิดปกติที่ตรวจพบทางคลินิก เช่นหากมี optic neuritis มักพบว่ามีสัญญาณภาพผิดปกติที่ optic nerve แต่มักจะเป็นเฉพาะส่วนหน้าของ optic nerve ไม่ลึกเข้าไปถึง optic chiasm ซึ่งแตกต่างกับผู้ป่วยที่ตรวจพบ anti-AQP4 สำหรับภาพ MRI ของสมอง ส่วนใหญ่มักปกติ แต่อาจตรวจเจอความผิดปกติเล็ก ๆ น้อย ๆ เช่น small abnormal signal intensity ได้⁽¹³⁾ หรือในบางรายอาจมีลักษณะ demyelination อย่างชัดเจนในลักษณะที่เรียกว่า Dawson's fingers ก็ได้ หากตรวจพบว่ามีรอยโรคที่ thalamus หรือ pons อาจนึกถึง anti-MOG ได้มากกว่า ส่วนในไขสันหลังนั้น อาจพบลักษณะคล้ายกับ transverse myelitis แต่มีรอยโรคขนาดยาวเรียกว่า longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) ซึ่งยังสนับสนุนการวินิจฉัยว่าโรคนี้ น่าจะเกิดจาก anti-MOG⁽¹⁴⁾

การรักษาผู้ป่วยที่ตรวจพบ anti-MOG นั้นนิยมให้การรักษาเช่นเดียวกับกลุ่มโรค immune related CNS disorder อื่น ๆ ได้แก่ การให้ intravenous pulse methylprednisolone, intravenous immunoglobulin การทำ plasma exchange⁽¹⁵⁾ และการให้ยา cyclophosphamide⁽¹⁶⁾ สำหรับการรักษาระยะยาวนั้นยังไม่ชัดเจนเนื่องจากผู้ป่วยที่ตรวจพบ anti-MOG นั้นมีโอกาสกลับเป็นซ้ำค่อนข้างน้อย อย่างไรก็ตามมีผู้แนะนำว่าควรให้ยากดภูมิคุ้มกันเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน เช่น corticosteroid, azathioprine, mycophenolate mofetil และ rituximab^(14,17)

แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการรักษาโรคที่ป่วยจาก anti-MOG (MOG associated disease)

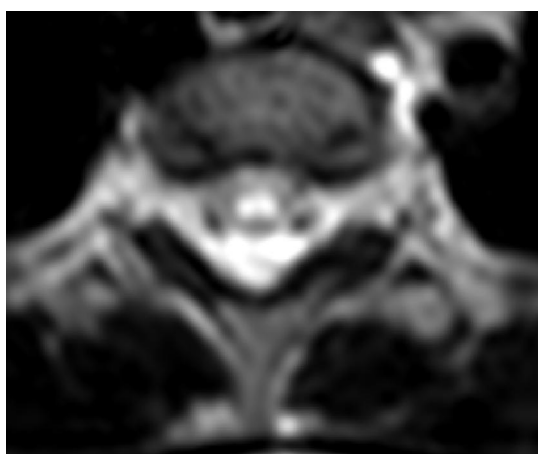


รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายอายุ 11 ปี มาด้วยขาอ่อนแรงทั้งสองข้างมา 1 สัปดาห์ โดย 10 วันก่อนมาโรงพยาบาลเริ่มมีอาการชานามาก่อน ต่อมาเดินไม่ได้ ร่วมกับกลืนบัสสาวะ อุจจาระไม่ได้จึงมาโรงพยาบาล ปฏิเสธโรคประจำตัวหรือเจ็บป่วยนำมาก่อนในช่วงนี้ ตรวจร่างกายพบสัญญาณชีพปกติ ตรวจทางระบบประสาทที่ผิดปกติพบว่ามี decreased sensation below T6 level, Motor power ตั้งแต่ L2 ได้ grade II ทั้งสองข้างเท่ากัน ส่วน deep tendon reflex ไม่พบว่ามี hyporeflexia ตรวจหาการพบว่ามี loose sphincter tone ไม่มีตามัว ผลการตรวจร่างกายเข้าได้กับ spinal cord lesion จึงได้ทำการส่งตรวจ MRI spine แสดงดังรูปที่ 2 และ 3



รูปที่ 2 แสดง hypersignal T2W จากระดับ C4 จนถึง conus medullaris โดยมี skipped lesion ที่ T12 ร่วมกับ mild diffuse cord enlargement



รูปที่ 3 แสดง intramedullary hypersignal intensity ที่ระดับ C6

ผลการตรวจ MRI spine พบว่ามี hypersignal T2W lesion with heterogeneous patchy enhancement ของ spinal cord ตั้งแต่ระดับ C4 ถึง T11 และมี skip lesion ที่ T12 เข้าได้กับ longitudinal extended transverse myelitis (LETM) จึงทำการเจาะน้ำไขสันหลังตรวจเพื่อดู CSF profile และตรวจหา oligoclonal band ร่วมกับเจาะเลือดเพื่อหา antibody ต่อ neuromyelitis optica spectrum disorder (NMO-SD) และโรคอื่นที่ใกล้เคียง ร่วมกับส่งตรวจตาและ MRI brain เพิ่มเติม

ผลการตรวจน้ำไขสันหลังพบว่ามีเซลล์เม็ดเลือดขาวจำนวน 60 เซลล์ต่อไมโครลิตร และมีโปรตีน 67 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ผลการตรวจน้ำไขสันหลังเบื้องต้นเข้าได้กับ transverse myelitis จึงให้การรักษาโดยการให้ intravenous pulse methylprednisolone เป็นเวลา 5 วันร่วมกับให้ทำกายภาพบำบัด ภายหลังผู้ป่วยเริ่มขยับขาได้และเริ่มเกาะเดินได้ จึงให้กลับไปทำกายภาพบำบัดที่บ้านและให้ยา prednisolone กลับไปรับประทานต่อ ผลการตรวจตาไม่พบว่ามี optic neuritis

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมพบว่าตรวจไม่พบ oligoclonal band และไม่พบ anti-AQP4 แต่ตรวจพบ anti-MOG ส่วนผลการตรวจ MRI brain นั้นไม่พบความผิดปกติเพิ่มเติมและไม่เข้ากับ optic neuritis จาก MRI สอดคล้องผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น isolated transverse myelitis จาก anti-MOG

สรุป

โรคกลุ่ม CNS demyelination นั้นมีหลายชนิดด้วยกัน โรคกลุ่มที่เชื่อว่าเกิดจาก autoimmune disease ที่พบว่ามี antibody แล้วชัดเจนในปัจจุบันได้แก่ anti-AQP4 ในโรค neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) และ anti-MOG สำหรับ MOG associated disease (MOGAD) ซึ่งถือว่าเป็นโรคกลุ่มใหม่ที่พบ antibody เฉพาะต่อโรคได้ไม่นานนัก ผู้ป่วยที่ป่วยจาก anti-MOG มักพบภาวะ demyelination ที่รุนแรงกว่าจาก anti-AQP4 กล่าวคือนอกจากจะมาด้วย transverse myelitis และ optic neuritis แล้ว สามารถเป็น acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) และในบางรายอาจมาด้วยอาการคล้ายกับ multiple sclerosis ได้ด้วย

เมื่อทำการวินิจฉัยผู้ป่วยที่ป่วยจาก MOG associated disease (MOGAD) ได้แล้วจากผลการตรวจหา antibody จะทำการรักษาเช่นเดียวกับโรคกลุ่ม CNS demyelination อื่น ๆ โดยการรักษามุ่งเน้นให้ป็น intravenous pulse methylprednisolone แต่หากรักษาแล้วไม่ดีขึ้น อาจให้เป็น intravenous immunoglobulin (IVIG) หรือทำ plasma exchange ส่วนในระยะยาวอาจให้ยากดภูมิ เช่น prednisolone, azathioprine หรือ mycophenolate mefotil เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน

กล่าวโดยสรุปคือ ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการทางคลินิก คล้ายกับ neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) แต่ตรวจไม่พบ anti-AQP4 antibody อาจพิจารณาส่งตรวจหา anti-MOG จาก serum โดยเฉพาะในรายที่พบ demyelination มากผิดปกติเช่น longitudinal extended transverse myelitis (ดังตารางที่ 2) และควรให้การรักษาโดยไวเพื่อลดโอกาสพิการและเสียชีวิต

อนึ่ง เนื่องจากการตรวจพบ antibody ที่จำเพาะต่อ neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) และ MOG associated disease (MOGAD) แล้วในภายหลัง เมื่อมีการศึกษามากขึ้น อาจมีการตรวจพบ antibody ต่อโรคกลุ่ม CNS demyelinating disease อย่างเช่น antibody ที่จำเพาะต่อโรค multiple sclerosis หรือ transverse myelitis ก็เป็นไปได้

References

1. Jarius S, Wildemann B. The case of the Marquis de Causan (1804): an early account of visual loss associated with spinal cord inflammation. *J Neurol Sci.* 2012; 313:182-84.
2. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):535-54.
3. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis-optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004;364:2106-12.
4. Rostasy K, Mader S, Schanda K, Huppke P, Gartner J. Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies in Pediatric Patients with Optic Neuritis. *Arch Neurol.* 2012;69: 752-6.
5. Rostasy K, Mader S, Hennes EM, Schanda K, Gredler V, et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Multiple sclerosis journal.* 2012;19(8):1052-9.
6. Probstel A, Rudolf G, Dommair K, Collongues N, Chanson J, et al. Anti-MOG antibodies are presented in a subgroup of patients with neuromyelitis optica phenotype. *Journal of Neuroinflammation.* 2015;12:46.
7. Johns TG, Bernard CC. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurochem.* 1999;72;1-9.
8. Breithaupt C, Schubart A, Zander H, Skerra A, Huber R. Structural insights into antigenicity of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100(16):9446-51.
9. dos Passos GR, Oliveira LM, da Costa BK, Apostolos-Pereira SL, Callegaro D, et al. MOG-IgG-Associated optic neuritis, encephalitis and myelitis: Lessons learned from neuromyelitis optica spectrum disorder *Front Neurol.* 2018;9:217.
10. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgarin N, et al. MOG-IgG in NMO and related disorder: 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 Neuroinflamm.* 2016;13:279.

11. Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, Candeloro E, Tavazzi E, et al. Oligoclonal band in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: difference in repeated cerebrospinal fluid examination. *Mult Scler*. 2004;10(1);2-4.
12. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *Journal of Neuroinflammation*. 2018;15:134.
13. Deneve M, Biotti D, Patsoura S, Ferrier M, Meluchova Z, et al. MRI features of demyelinating disease associated with anti-MOG antibodies in adults. *Journal of Neuroradiology*. 2019;46:312-31.
14. Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *Journal of Neurology*. 2019;266:1280-6.
15. Oshiro A, Nakamura S, Tamashiro K, Fujihara K. Anti-MOG + neuromyelitis optica spectrum disorder treated with plasmapheresis. *No To Hattatsu*. 2016;48:199-203.
16. Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:493-506.
17. Bernard-Valnet R, Liblau RS, Vukusic S, Maignier R. Neuromyelitis optica: a positive appraisal of seronegative cases. *Eur J Neurol*. 2015;22(12):e82-3.