



Fundació
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM
Malalties neurodegeneratives



BIOMARCADORS DIAGNÒSTICS I PRONÒSTICS EN ESCLEROSI MÚLTIPLE PEDIÀTRICA, I TRASTORNS DESMIELINITZANTS RELACIONATS

Albert Saiz Hinarejos

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica

Mar Tintoré Subirana

VHIR - Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron

1. Resum

L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia inflamatòria crònica caracteritzada per desmielinització i degeneració axonal, amb una primera fase d'acúmulo de discapacitat associada a recidives clíniques en relació amb lesions inflamatòries, seguida d'una fase progressiva secundària de neurodegeneració. L'EM pediàtrica afecta el 5-10% de la població amb EM. En infants, les característiques clíniques, radiològiques i immunològiques de l'EM és diferent de la dels adults. Comparat amb aquests, establir un diagnòstic i pronòstic acurat en pacients pediàtrics amb un primer episodi desmielinitzant és un repte, ja que diferents síndromes desmielinitzants patogènicament diferents es poden presentar amb característiques clíniques similars. En infants, els autoanticossos són més freqüents i, el repertori, més extens que en adults. Per tant, una recollida d'informació clínica i radiològica apropiada per a pacients pediàtrics i l'ús d'estratègies encaminades a identificar possibles autoanticossos pot ajudar a desenvolupar biomarcadors que permetin establir un diagnòstic i pronòstic més acurat en pacients amb un primer episodi desmielinitzant. Aquest fet és important, perquè iniciar una teràpia immunomoduladora precoç és crucial per als nens que finalment desenvoluparan una malaltia recurrent, però serà innecessari i fins i tot pot comportar riscos en aquells que acabaran tenint una malaltia monofàsica.

Objectius

1. Avaluar aspectes clínics i biològics que permetin establir un diagnòstic i pronòstic més acurat en malalts pediàtrics amb un primer episodi desmielinitzant.
 - 1.1 Aplicació del criteris diagnòstics en curs.
 - 1.2 Anàlisi de biomarcadors: ressonància magnètica, bandes oligoclonals; anticossos contra proteïnes glials.

2. Avaluar la desmielinització/dany axonal intuït pels anticossos detectats a l'objectiu anterior.

2. Resultats

1. L'aplicació dels criteris de McDonald 2017 en infants amb un primer episodi és factible i permet un diagnòstic més precoç d'esclerosi múltiple. Les bandes

oligoclonals (BO) i els anticossos contra la glicoproteïna de la mielina dels oligodendròcits (IgG-MOG), son els biomarcadors més útils a l' hora d'avaluar el risc de desenvolupar una esclerosi múltiple.

Entre gener del 2014 i octubre del 2018 vam recollir una cohort de 281 pacients amb un primer episodi desmielinitzant procedents de 40 centres hospitalaris. En total van ser 186 els pacients avaluats una vegada es van excloure aquells que van acabar diagnosticats d'altres malalties. Per a l'estudi d'aplicació dels criteris es va analitzar un subgrup de 55 pacients amb informació clínica evolutiva, mostres determinades durant l'episodi agut i ressonància magnètica per avaluar en cec respecte de les dades clíniques i immunològiques. El grup format per 55 nens (45% femení) amb una edat mitjana de 6,2 anys (IQR 3,5-13,6) (67% <12 anys). El diagnòstic al debut (criteris de McDonald 2010 i IPMSSG) va ser encefalomielitis aguda disseminada (ADEM) (n= 28); EM (n= 3); síndrome clínica aïllada (CIS) clàssica (n= 17); síndrome radiològica aïllada (RIS) (n= 1), i altres (n= 6; RM suggestiva d'ADEM sense encefalopatia). Amb un seguiment mitjà de 16 mesos (IQR 7-26), el diagnòstic va canviar en 10 pacients: 7 es van convertir en EM, 1 va passar a neuritis òptica (NO) recidivant, 1 a ADEM-NO, i 1 a espectre de neuromielitis òptica (NMOSD). Quant al valor dels biomarcadors per predir la conversió a EM, l'estudi mostrà que cap dels 7 pacients que es van convertir en EM era IgG-MOG-positiu, en comparació amb 22/38 (58%) dels que no van desenvolupar la malaltia (p= 0,01). Per contra, 5/7 (71%) pacients amb EM tenien bandes oligoclonals (BO) positives en comparació amb 1/26 (4%) que no van desenvolupar EM (p <0,001). Cap malalt presentava anticossos contra AQP4. Quant a l'aplicació dels nous criteris de McDonald 2017, per bé que en l'últim seguiment no hi havia diferències en el nombre de pacients diagnosticats d'EM (10 pacients), a l'inici de l'estudi només 3/10 complia els criteris de McDonald 2010, i el nombre va augmentar a 7/10 en aplicar els criteris de McDonald 2017; així, els nous criteris identificaven 4 pacients addicionals i tot degut a la contribució de les BO.

Així, es pot concloure que la presència de BO s'associa a risc de desenvolupar esclerosi múltiple; i la presència d'IgG-MOG s'associa a risc de desenvolupar una malaltia desmielinitzant no-esclerosi múltiple. Finalment, per bé que limitat pel nombre de pacients, l'estudi també suggereix que els criteris diagnòstics poden aplicar en nens menors de 10 anys, sempre que siguin pacients amb presentació clínica i radiològica típica (***referència 1***).

2. Els pacients pediàtrics que debuten amb un primer episodi desmielinitzant ho fan més freqüentment en forma d'encefalomielitis aguda disseminada (ADEM), i més de la meitat presenten anticossos IgG-MOG.

Fins al 40% dels pacients pediàtrics debuten amb una encefalomielitis aguda disseminada (ADEM), i el 57% d'aquests presenten anticossos IgG-MOG. La presència d'IgG-MOG en aquest context s'associa significativament a un curs no-EM. Si bé de manera majoritària els malalts presenten un curs monofàsic (**referència 2**), un petit percentatge presentarà un curs recurrent i acabaran sent diagnosticats d'ADEM-neuritis òptica (**referència 3**) o d'espectre de neuromielitis òptica (**referència 4**). El curs clínic en els malalts amb ADEM-neuritis òptica és més greu, presenten més alteracions visuals i cognitives, i solen ser refractaris a la teràpia immunodepressora (**referència 3**).

3. El diagnòstic d'espectre de neuromielitis òptica (NMOSD) és infreqüent en població pediàtrica.

En un estudi epidemiològic sobre NMOSD a Catalunya vam veure que la incidència i prevalença de la malaltia s'havia multiplicat per 1,5 amb el canvi recent dels criteris diagnòstics de la malaltia. La prevalença en població pediàtrica fou de 0,22 casos/100.000 habitants, i la incidència de 0,35/1.000.000 persones/any, és a dir, entre 4 i 2 vegades menys que en la població global, respectivament. Per bé que eren més prevalents i amb més incidència els casos IgG-AQP4-positius, el predomini femení de la malaltia es va perdre en infants IgG-AQP4-seronegatius (**referència 5**). Hem demostrat que la tomografia òptica de coherència en pacients amb NMOSD ens permet diferenciar entre neuritis òptica associada a anticossos IgG-AQP4 o IgG-MOG; les troballes en aquests últims són molt similars a les detectades en pacients amb esclerosi múltiple (**referència 6**). La causa paraneoplàstica d'NMOSD, infreqüent en adults, no s'ha descrit en població pediàtrica (**referència 7**).

4. L'espectre clínic associat a IgG-MOG en població pediàtrica és diferent respecte de la població adulta.

A diferència dels malalts pediàtrics, el 60% dels adults amb IgG-MOG es presenten amb una neuritis òptica, i tan sols un 4% ho fan en forma d'ADEM (**referència 8**). En un estudi vam analitzar si la presència addicional d'anticossos IgA o IgM contra MOG podia explicar l'heterogeneïtat clínica i evolutiva que presenten els malalts amb IgG-MOG. L'estudi va mostrar l'existència d'IgA o IgM anti-MOG en el 24,5% dels infants, i

en el 15% dels adults. El perfil clínic de presentació en els pacients pediàtrics va ser d'ADEM (80%), i en adults de neuritis òptica (70%). No obstant això, la coexistència de classes diferents d'Ig (IgA o IgM) anti-MOG no va conferir cap característica clínica diferencial respecte dels pacients pediàtrics o adults que només tenien anticossos IgG-MOG (**referència 9**).

5. L'espectre clínic associat a IgG-MOG en població pediàtrica és més ampli del que s'esperava. És important disposar de recomanacions per fer el diagnòstic i la determinació de anticossos.

Hem identificat que la patologia associada a la malaltia inflamatòria cerebral associada a IgG-MOG pot simular una vasculitis de petit vas. Aquesta informació és rellevant, ja que té implicacions diagnòstiques i terapèutiques (**referència 10**). Aquests casos emfatitzen la importància de disposar de recomanacions per fer el diagnòstic de les malalties associades a IgG-MOG (**referència 11**), i quina ha de ser l'actitud diagnòstica quan es sospita una encefalitis autoimmune (**referències 12, 13**).

6. Des d'un punt de vista experimental, els anticossos IgG-MOG sembla que participen en els mecanismes fisiopatològics associats a la resposta immune.

S'ha demostrat en un model *in vivo* que els anticossos IgG-MOG a través de la cooperació amb cèl·lules T reactives, i amb l'opsonització d'antígens dintre de l'SNC participen en l'inici i la propagació de la malaltia (**referències 14, 15**). Fent servir un model *ex vivo*, s'ha demostrat que un subgrup d'anticossos IgG-MOG humans produeixen una desmielinització a través del complement (**referència 16**). Finalment, quan s'analitzen marcadors de dany astrocitari (GFAP) i de mielina (MBP) en el líquid cefalorraquidi de pacients amb malaltia desmielinitzant, es poden observar nivells significativament alts d'MBP en malalts amb IgG-MOG, i amb IgG-AQP4, en comparació amb els pacients que tenen esclerosi múltiple; per contra, nivells incrementats de GFAP només es troben en pacients amb IgG-AQP4. En conjunt, són dades indicatives del diferent substrat fisiopatològic dependent de l'anticòs implicat (**referència 17**).

3. Rellevància i possibles implicacions

1. Hem demostrat que l'aplicació dels criteris revisats de McDonald 2017 per al diagnòstic d'esclerosi múltiple en població pediàtrica (infants i adolescents) és factible i

permet establir d'una manera més precoç el diagnòstic d'esclerosi múltiple. Per bé que limitat pel nombre de pacients, el nostre estudi també suggereix que es poden aplicar en nens de menys de 10 anys, sempre que siguin pacients amb presentacions clinicoradiològiques típiques.

2. La determinació de bandes oligoclonals (BO) i dels anticossos IgG-MOG són biomarcadors útils a l'hora d'avaluar el risc de desenvolupar una esclerosi múltiple en pacients pediàtrics amb un primer episodi desmielinitzant:

- a) La presència de BO s'associa a risc de desenvolupar esclerosi múltiple.
- b) La presència d'IgG-MOG s'associa a risc de desenvolupar una malaltia desmielinitzant no-esclerosi múltiple.

3. Els anticossos IgG-MOG sembla que participen en els mecanismes fisiopatològics associats a la resposta immune:

- a) En un model animal *in vivo*, els anticossos IgG-MOG a través de la cooperació amb cèl·lules T reactives i amb l'opsonització d'antígens dintre de l'SNC participen en l'inici i la propagació de la malaltia.
- b) En un model *ex vivo* es demostra que un subgrup d'anticossos IgG-MOG humans produeixen una desmielinització a través del complement.

4. Bibliografia científica generada

Referències

1. Armangue T,* Arrambide G,* Auger-Acosta C,* Muñoz-Batista M, Sepúlveda M, Mulero P, Pedreño M, Solá-Valls N, Felipe A, Macaya A, Blanco Y, Rovira A, Graus F, Montalban X, Saiz A,** Tintoré M.** on behalf of the Spanish Pediatric ADS study group.

Usefulness of IgG oligoclonal bands, antibodies to MOG (MOG-IgG), and the application of the 2017 McDonald 2017 criteria in the evaluation of children with a first demyelinating episode.

American and European Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS-ECTRIMS). Berlin, Germany, 9-12th October 2018. *shared first authorship, **shared last authorship. (comunicació oral)

2. Armangue T, Yeshokumar A, Sepúlveda M, Graus F, Saiz A.
Antibodies in acquired demyelinating disorders in children.
Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders 2016; 1:5. DOI:10.1186/s40893-016-0008-9
3. Wong YYM, Hacoheh Y, Armangue T, Wassmer E, Verhelst H, Hemingway C, van Pelt ED, Catsman-Berrevoets CE, Hintzen RQ, Deiva K, Lim MJ, Rostásy K, Neuteboom RF.
Paediatric acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis: disease course, treatment response and outcome.
Eur J Neurol 2018; 25:782-6
4. Sepúlveda M, Armangué T, Sola-Valls N, Arrambide G, et al.
Neuromyelitis optica spectrum disorders. Comparison according to the phenotype and serostatus.
Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016;3:e225; doi:10.1212
5. Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D, Llufríu S, Arrambide G, Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Romero-Pinel L, Martínez-Yélamos S, Sola-Valls N, Armangué T, Sotoca J, Escartín A, Robles-Cedeño R, Ramió-Torrentà L, Presas-Rodríguez S, Ramo-Tello C, Munteis E, Pelayo R, Gubieras L, Brieva L, Ortiz N, Hervás M, Mañé-Martínez MA, Cano A, Vela E, Tintoré M, Blanco Y, Montalban X, Graus F, Saiz A.
Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates.
Mult Scler 2018;24:1843-51
6. Martinez-Lapiscina EH, Sepúlveda M, Torres-Torres R et al.
Usefulness of optic coherence tomography to distinguish optic neuritis associated with AQP4 or MOG in neuromyelitis optica spectrum disorders.
Ther Adv Neurol Disord 2016;9:436-440
7. Sepúlveda M, Solá-Valls N, Escudero D, Roc B, baron M, Hernández-Echebarría L, Gómez B, Dalmau J, Saiz A, Graus F.
Clinical profile of patients with paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorders and aquaporin-4 antibodies.
Mult Scler 2018;24: 1753-59

8. Sepúlveda M, Armangue T, Martínez-Hernández E, Arrambide G, Sola-Valls N, Sabater L, Téllez N, Midaglia L, Ariño H, Peschl P, Reindl M, Rovira A, Montalban X, Blanco Y, Dalmau J, Graus F, Saiz A.
Clinical spectrum associated with MOG autoimmunity in adults: significance of sharing rodent MOG epitopes.
J Neurol 2016;263:1349-60.
9. Pedreño M, Sepúlveda M, Armangué T, et al.
Frequency and relevance of IgM. And IgA antibodies against MOG in MOG-IgG-associated disease.
Mult Scler Relat Disord; 2019; 28: 230-234
10. Kristina Patterson K, Iglesias E, Nasrallah M, González-Álvarez V, Suñol M, Anton J, Saiz A, Lancaster E, Armangué T.
Anti-MOG encephalitis mimicking small vessel CNS vasculitis.
Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2019;6(29):e538
11. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, Franviotta D, Fujihara K, Jakob A, Kim HJ, Kleiter I, Kümpfel T, Levy M, Palace J, Kuprecht K, Saiz A, Trebste C, Wienshenker BC, Wildemann B.
MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing.
J Neuroinflamm 2018;15: 134-
12. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al.
A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis.
Lancet Neurol 2016; 15:391-404.
13. Dalmau J, Geis C, Graus F.
Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system.
Physiol Rev 2017;97:839-887
14. Kinzel S, Lehmann-Horn K, Torke S, Häusler D, Winkler A, Stadelmann C, Payne N, Feldmann L, Saiz A, Reindl M, Lalive PH, Bernard CC, Brück W, Weber MS.

Myelin-reactive antibodies initiate T cell-mediated CNS autoimmune disease by opsonization of endogenous antigen.

Acta Neuropathol 2016;132:43-58.

15. Flach AC, Litke T, Strauss J, Haberl M, Gómez CC, Reindl M, Saiz A, Fehling HJ, Wienands J, Odoardi F, Lühder F, Flügel A.

Autoantibody-boosted T-cell reactivation in the target organ triggers manifestation of autoimmune CNS disease.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 ;113:3323-8.

16. Pesch P, Schanda K, Zeka B, Given K, Böhm D, Ruprecht K, Saiz A *et al.*

Human antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein can cause complement-dependent demyelination.

J Neuroinflamm 2017; 14:2018-

17. Kaneko K, Sato DK, Nakashima I *et al.*

Myelin injury without astrocytopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:1257-1259