

Котов А.С.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
Москва, Россия
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Синдром anti-MOG: описание двух случаев

Представлено два случая синдрома anti-MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) с дебютом в подростковом возрасте. В первом случае у пациента заболевание дебютировало с оптического неврита с последующим присоединением миелита, на фоне лечения интерфероном бета произошел рецидив. Во втором случае у пациентки заболевание также началось с оптического неврита и после длительного латентного периода проявилось односторонним энцефалитом с контралатеральным гемипарезом и редкими эпилептическими приступами.

Выявление синдрома anti-MOG имеет большое значение, потому что он требует иной, чем рассеянный склероз, тактики ведения пациентов, кроме того, в настоящее время в нашей стране возможна лабораторная диагностика этого синдрома.

Ключевые слова: anti-MOG; оптический неврит; миелит, энцефалит.

Контакты: Алексей Сергеевич Котов; alex-013@yandex.ru

Для ссылки: Котов АС. Синдром anti-MOG: описание двух случаев. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(1):84–88.

Anti-MOG syndrome: two case reports

Kotov A.S.

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
61/2, Shchepkin St., Moscow 129110

The paper describes two cases of adolescent-onset anti-MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) syndrome. One case had an onset of optic neuritis, followed by myelitis; a recurrence of the syndrome occurred during interferon- β therapy. In the other case the syndrome also began with optic neuritis; and after a long latent period it was manifested as unilateral encephalitis with contralateral hemiparesis and rare epileptic seizures.

Detection of anti-MOG syndrome is of great importance, because its management tactics is different from that for multiple sclerosis; furthermore, the laboratory diagnosis of this syndrome can be made in our country now.

Keywords: anti-MOG syndrome; optic neuritis; myelitis; encephalitis.

Contact: Aleksey Sergeevich Kotov; alex-013@yandex.ru

For reference: Kotov AS. Anti-MOG syndrome: two case reports. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(1):84–88.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-84-88

Последние десятилетия ознаменовались огромным прогрессом в понимании особенностей патогенеза, диагностике и лечении демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Такой интерес обусловлен важным социальным значением рассеянного склероза, являющегося одной из самых частых причин стойкой инвалидизации лиц трудоспособного возраста. По мере понимания патогенеза демиелинизирующих заболеваний стало очевидным, что они представляют собой совокупность различных патологических процессов, нередко пересекающихся. Примером могут служить оптикостинальная форма рассеянного склероза и оптиконевромиелит (болезнь Девика) [1], который, впрочем, в последние годы рассматривают в структуре «расстройств из спектра оптиконевромиелита» (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) [2]. У пациентов с оптическим невритом и/или миелитом, не имеющих антител к аквапориноу 4 (а также у лиц с другими клиническими проявлениями демиелинизирующих заболеваний), причиной болезни может быть наличие антител к миелиновому гликопротеину олигодендроцитов (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG), что может фенотипически проявляться рядом состояний,

включая острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), оптический неврит, миелит, в том числе и тяжелый поперечный миелит с выраженным продольным поражением спинного мозга, захватывающим несколько спинномозговых сегментов (Longitudinally Extensive Transverse Myelitis, LETM), и энцефалит [3]. Так, в крупном исследовании S. Mariotto и соавт. [4] из 425 пациентов с демиелинизирующими заболеваниями антитела к MOG были выявлены у 22. В России изучение проблемы anti-MOG сдерживалось тем, что ни одна крупная лаборатория не выполняла определение данных антител на рутинной основе и только в последнее время появилась возможность их исследования в Научном центре неврологии у лиц старше 18 лет методом ELISA типа Sandwich с использованием наборов реагентов Cloud-Close Corp (США).

Приводим описание двух клинических наблюдений синдрома anti-MOG.

Пациент X., 1999 года рождения, в 2014 г. после острой респираторной вирусной инфекции появились боль при движении левого глазного яблока и резкое снижение зрения на левый глаз. История заболевания этого пациента в период



Рис. 1. Пациент X., 16 лет. МРТ головного мозга. В режиме T2-ВИ¹ определяется утолщение левого зрительного нерва — признак оптического неврита. В структуре левого зрительного нерва на всем интраорбитальном протяжении, на уровне костной воронки орбиты, визуализируется очаг повышенной интенсивности протяженностью около 35 мм, в поперечном сечении до 3 мм, не накапливающий контрастного вещества



Рис. 2. Пациент X., 16 лет. МРТ грудного отдела позвоночника. Видны очаги в спинном мозге с признаками нарушения целостности гематоэнцефалического барьера на уровне T1. На уровне тел C7—L1 визуализируются очаги в области верхней половины тела T1, размером 4,5x4,5x6 мм, накапливающие контрастное вещество; в области диска T4—V в левых задних отделах, размером 2,5x2x5 мм, не накапливающие контрастного вещества; в области тел и диска T11—L1, размером 17x6x3 мм, также без признаков контрастного усиления

2014–2015 гг. была представлена нами ранее [5]. Вслед за левосторонним оптическим невритом у пациента развился миелит, который не соответствовал критериям LETM (рис. 1, 2), анализ на антитела к аквапорино 4 оказался отрицательным.

Установлен диагноз «рассеянный склероз» и назначен препарат интерферона бета. При повторной магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненной в возрасте 17 лет, отмечалась отрицательная динамика в виде появления очагов демиелинизации, не накапливающих контрастного вещества, в белом веществе гемисфер большого мозга (рис. 3).

Пациент продолжал лечение препаратом интерферона бета, однако в возрасте 18 лет возникло новое обострение с клинической картиной оптического неврита и миелита. После пульс-терапии метилпреднизолоном пациенту был выполнен анализ на антитела к MOG, оказавшийся положительным (15,3 нг/мл при норме 0–15 нг/мл).

У второй нашей пациентки заболевание протекало менее типично, симптомы демиелинизирующего процесса накладывались на другие неврологические и соматические проявления, что привело к длительному и непродуктивному обследованию перед установлением правильного диагноза.

Пациентка В., 1991 года рождения, с детского возраста отмечался стоматит 1–3 раза в год, в возрасте 15 лет «ослеп

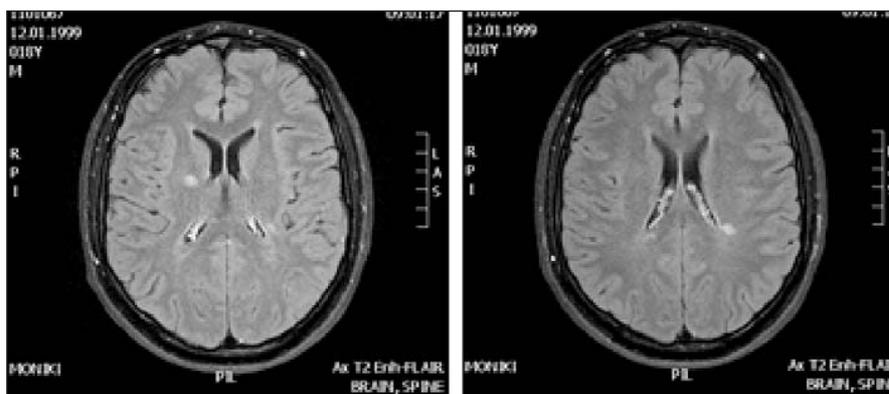


Рис. 3. Пациент X., 17 лет. МРТ головного мозга. Появление новых очагов в белом веществе гемисфер головного мозга. В субкортикальном белом веществе правой теменной доли, а также перивентрикулярно заднему рожу левого бокового желудочка и в подкорковых ядрах справа определяются три очага, гиперинтенсивных на T2-FLAIR, размером до 6,6 мм, вытянутой и округлой формы, оси очагов ориентированы перпендикулярно мозолистому телу

правый глаз», в Московском научно-исследовательском институте глазных болезней им. Гельмгольца был установлен диагноз «ретробульбарный неврит справа», проведено стандартное лечение, которое, однако, не привело к обратному развитию симптомов. Продолжала формироваться атрофия правого зрительного нерва, что в дальнейшем подтверждено при оптической когерентной томографии (ОКТ, рис. 4).

С 15 до 23 лет существенных изменений в неврологическом статусе пациентки не было, хотя она наблюдалась в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой по поводу двустороннего увеита и периодических болей в суставах (подозревалося ревматическое заболевание), а также у дерматовенеролога по поводу псориаза. Впоследствии на основании этих данных, а также отрицательной динамики

¹T2-ВИ — T2-взвешенные изображения.

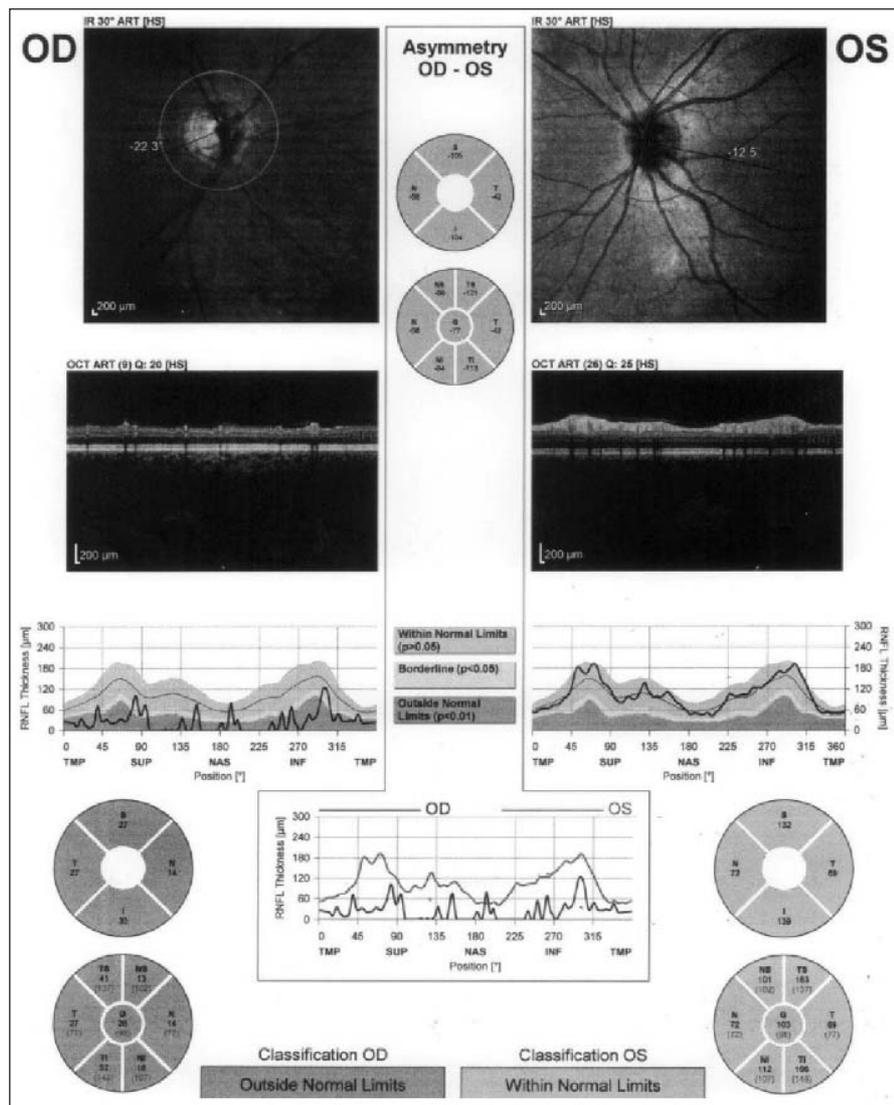
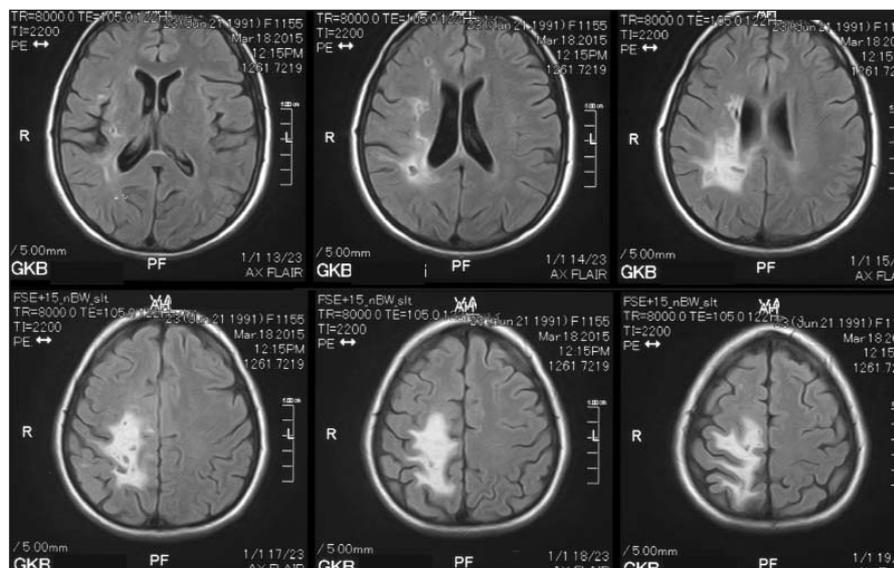


Рис. 4. Пациентка В., 25 лет. ОКТ. Атрофия правого зрительного нерва, уменьшение толщины перипапиллярных нервных волокон во всех квадрантах справа, толщина перипапиллярных нервных волокон слева не изменена



неврологических изменений ревматологом было высказано предположение о наличии у пациентки болезни Бехчета с поражением ЦНС, что не подтвердилось, в том числе из-за отрицательного теста патергии.

В 23 года появилось стойкое онемение в левой половине тела, на этом фоне через несколько месяцев произошел эпилептический приступ с фокальным началом в левых конечностях и последующей вторичной генерализацией. При МРТ головного мозга выявлена картина демиелинизирующего заболевания с кистозно-глиозными изменениями в правой гемисфере (рис. 5).

В дальнейшем, с 23 до 27 лет, наблюдалась отрицательная динамика в виде нарастания левостороннего спастического гемипареза, а также редких (1–2 раза в год) эпилептических приступов с фокальным началом в левых конечностях и вторичной генерализацией (рис. 6). Подобное течение заболевания при синдроме anti-MOG встречается крайне редко [6], более типичным является дебют эпилептических приступов у детей с ОРЭМ [7].

За время наблюдения и лечения пациентки в нашей клинике (с 23 до 27 лет) было проведено множество лабораторных исследований (определение антинейрональных антител, антинуклеарного фактора, антител классов M и G к кардиолипину, типа синтеза олигоклональных антител, антител к аквапорину 4, антиэритроцитарных антител, ревматоидного фактора, волчаночного антикоагулянта, HLA-фенотипов, антител к NMDA-рецептору, а

Рис. 5. Пациентка С.В., 23 лет. МРТ головного мозга. Демиелинизирующее поражение правой гемисферы. В веществе правой гемисферы видны множественные очаги, высокоинтенсивные на T2-ВИ, гипоинтенсивные на T1-ВИ, с максимальным размером до 1,1х0,6 см; кроме того, в суправентрикулярных отделах белого вещества правой лобно-теменной области визуализируется зона патологического МР-сигнала, гиперинтенсивного на T2-ВИ и FLAIR, с четкими неровными контурами, размером 5,3х3,6х5,3 см



Рис. 6. Пациентка В., 27 лет. МРТ головного мозга. Выраженная отрицательная динамика изменений в правой гемисфере. По сравнению с исследованиями, выполненными в 2015, 2016 гг., определяется увеличение размеров сливающихся патологических зон в субкортикальных и глубоких отделах белого вещества правой гемисферы с распространением на задние отделы мозолистого тела, представленных кистозно-глиозными изменениями и перифокальным отеком, размером до 138×15×40 мм. Кроме того, наблюдается появление нового патологического участка в субкортикальных и глубоких отделах белого вещества правой лобной доли с отеком, глиозом и единичными кистозными очагами, размер которого приблизительно 57×40×40 мм. Извилины правой лобно-теменной области неравномерно истончены. Визуализируется ретракция переднего, заднего рогов и тела правого бокового желудочка в сторону указанных патологических изменений. Также видно появление очагов патологического МР-сигнала, гиперинтенсивного на T2-ВИ, FLAIR, изointенсивного на T1-ВИ справа в области подкорковых структур, таламуса и четверохолмия, размером до 12×16×15 мм. После внутривенного усиления определяется интенсивное неомогенное накопление контрастного препарата в виде склонных к слиянию очагов в области патологических зон в правом полушарии головного мозга и в области мозолистого тела, в таламусе и среднем мозге, наиболее выраженное в теменной области

также клинический и биохимический анализы крови и ликвора, общий анализ мочи, коагулограмма и др.), которые не выявили явной патологии.

Также ревматологом на основании нормальной картины периферической крови и отсутствия патологии суставов по данным многочисленных рентгенографических исследований и МРТ была отвергнута ревматическая патология.

Данные пациентки были заочно проконсультированы одним из ведущих мировых экспертов по демиелинизирующим заболеваниям — австрийским профессором Ф. Фазекасом.

Было рекомендовано провести анализ антител к MOG, который оказался положительным (20 пг/мл при норме 0–10 пг/мл).

Обсуждение. Выявление синдрома anti-MOG имеет существенное клиническое значение хотя бы потому, что ряд препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, могут быть неэффективны или даже усугублять тяжесть клинических симптомов у больных с оптическим невритом и/или миелитом, среди которых могут оказаться больные с anti-MOG [8, 9].

Синдром anti-MOG следует подозревать у пациентов с клинической картиной оптического неврита и/или миелита и отрицательным результатом анализа на наличие антител к аквапорины 4 [10, 11].

Первой линией лечения синдрома является пульс-терапия внутривенным метилпреднизолоном, однако со временем эффективность таких курсов может снижаться. Дополнением или альтернативой могут служить внутривенный человеческий иммуноглобулин или плазмаферез. При рецидивирующем течении или медленном восстановлении пациентов должна быть рассмотрена терапия второй линии, включающая микрофенолата мофетил или азатиоприн, и третьей линии — ритуксимаб [12]. Следует, впрочем, подчеркнуть, что в настоящее время не до конца разработаны не только схема терапии, но и алгоритм диагностики и даже таксономическое положение данного синдрома в классификации демиелинизирующих заболеваний [13]. Очевидно, что для решения этих вопросов необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kira J. Neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: Mechanisms and pathogenesis. *Pathophysiology*. 2011 Feb;18(1):69–79. doi: 10.1016/j.pathophys.2010.04.008. Epub 2010 May 21.
2. Lana-Peixoto MA, Callegaro D. The expanded spectrum of neuromyelitis optica: evidences for a new definition. *Arg Neuropsiquiatr*. 2012 Oct;70(10):807–13.
3. Dos Passos GR, Oliveira LM, da Costa BK, et al. MOG-IgG-Associated Optic Neuritis, Encephalitis, and Myelitis: Lessons Learned From Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol*. 2018 Apr 4;9:217. doi: 10.3389/fneur.2018.00217. eCollection 2018.
4. Mariotto S, Ferrari S, Monaco S, et al. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated syndromes: a multicenter study. *J Neurol*. 2017 Dec;264(12):2420–2430. doi: 10.1007/s00415-017-8635-4. Epub 2017 Oct 23.
5. Котов АС, Андрюхина ОМ, Матюк ЮВ и др. Оптический неврит и миелит у подростка: оптикомиелит Девика или рассеянный склероз? *Неврологический журнал*. 2015;20(6):35–40. [Kotov AS, Andryukhina OM, Matyuk YuV, et al. Optic neuritis and myelitis in teenager: Devick's opticomyelitis or multiple sclerosis? *Nevrologicheskii zhurnal*. 2015;20(6):35–40. (In Russ.)].
6. Fukushima N, Suzuki M, Ogawa R, et al. A case of anti-MOG antibody-positive multiphasic disseminated encephalomyelitis co-occurring with unilateral cerebral cortical encephalitis. *Rinsho Shinkeigaku*. 2017 Nov 25; 57(11):723–728. doi: 10.5692/clinicalneuro.001078. Epub 2017 Oct 26.
7. Ramanathan S, O'grady GL, Malone S, et al. Isolated seizures during the first episode of relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated demyelination in children. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Sep 17. doi: 10.1111/dmcn.14032. [Epub ahead of print]
8. Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, et al; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Aug;88(8):639–647. doi: 10.1136/jnnp-2017-315603. Epub 2017 Jun 1.
9. Kira JI. Unexpected exacerbations following initiation of disease-modifying drugs in neuromyelitis optica spectrum disorder: Which factor is responsible, anti-aquaporin 4 antibodies, B cells, Th1 cells, Th2 cells, Th17 cells, or others? *Mult Scler*. 2017 Aug;23(9):1300–1302. doi: 10.1177/1352458517703803. Epub 2017 Apr 10.
10. Исайкин АИ, Шмидт ТЕ, Яхно НН и др. Оптикомиелит. *Неврологический журнал*.

2014;19(5):43-51. [Isaikin AI, Shmidt TE, Yakhno NN, et al. Neuromyelitis optica. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014;19(5):43-51. (In Russ.)].

11. Белова АН, Бойко АН, Белова ЕМ.

Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.

2016;116(2-2):32-40. [Belova AN, Boiko AN, Belova EM. Diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*.

2016;116(2-2):32-40. (In Russ.)].

12. Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker

for demyelination. *Autoimmun Rev*. 2016 Apr;15(4):307-24. doi: 10.1016/j.autrev.2015.12.004. Epub 2015 Dec 17.

13. Papp V, Langkilde AR, Blinkenberg M, et al. Clinical utility of anti-MOG antibody testing in a Danish cohort. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Nov;26:61-67. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.010. Epub 2018 Sep 11.

Поступила 22.10.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.