

# Neuromyelitis optica en myasthenia gravis: een bijzondere neuro-immunologische combinatie

Neuromyelitis optica and myasthenia gravis: an exceptional neuro-immunological combination

M.T. Wijburg, B.W. van Oosten, J. Killestein

## Samenvatting

In de afgelopen jaren is duidelijk geworden dat het doorgemaakt hebben van myasthenia gravis leidt tot een sterk vergrote kans op het ontwikkelen van neuromyelitis optica, soms vele jaren later. Het specifieke neuro-immunologische mechanisme dat de relatie tussen deze twee ziektes verklaart is echter nog niet volledig opgehelderd. Aan de hand van een patiënt die meer dan 20 jaar na het ontstaan van myasthenia gravis neuromyelitis optica ontwikkelde, bespreken wij de meest recente inzichten. Daarnaast presenteren wij de ontwikkelingen op het gebied van behandeling van neuromyelitis optica.

*Tijdschr Neurol Neurochir 2012;113:216-20.*

## Summary

In recent years it has become evident that a history of myasthenia gravis carries an increased risk for development of neuromyelitis optica. The precise pathophysiological mechanisms relating these two disorders however, are not fully elucidated. Here we present a case-history and report on the most recent neuro-immunological insights involved. In addition, the therapeutic options for neuromyelitis optica are discussed.

## Inleiding

Neuromyelitis optica (NMO), ook bekend als Devic-syndroom, is een ernstige, auto-immuungemedieerde, demyeliniserende aandoening van het centraal zenuwstelsel (czs) die gekenmerkt wordt door neuritis optica en (sub)acute myelopathie. In het beloop van NMO

treden exacerbaties en (partiële) remissies op. De diagnose wordt gesteld op basis van de criteria van Wingerchuk (zie *Tabel 1, pagina 217*).<sup>1</sup> NMO is een zeldzame aandoening en de geschatte prevalentie bedraagt ongeveer 4,5 per 100.000.<sup>2</sup> De ontdekking van anti-

**Auteurs:** dhr. M.T. Wijburg, medisch student, dhr. dr. B.W. van Oosten en dhr. dr. J. Killestein, afdeling Neurologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. J. Killestein, neuroloog, VU Medisch Centrum, afdeling Neurologie, Postbus 7057, 1007 MB, Amsterdam. E-mailadres: j.killestein@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

**Trefwoorden:** antistoffen, aquaporine-4, myasthenia gravis, neuromyelitis optica, rituximab.

**Keywords:** antibodies, AQP4, myasthenia gravis, neuromyelitis optica, rituximab.

*Ontvangen 28 november 2011, geaccepteerd 16 april 2012.*

Tabel 1: Diagnostische criteria voor neuromyelitis optica (NMO).<sup>1</sup>

Diagnose NMO is zeker indien er sprake is van:
aanwezigheid van neuritis optica
<u>en</u> aanwezigheid van acute myelitis
<u>plus</u> ten minste twee van de drie ondersteunende criteria:
1. aaneensluitende afwijkingen op MRI-ruggenmerg over $\geq 3$ segmenten
2. MRI-hersenen voldoet niet aan de diagnostische criteria voor MS
3. NMO-IgG (anti-AQP4 antistoffen) positief

stoffen tegen het aquaporine-4-waterkanaal (AQP4) als gevoelige biomarker voor NMO heeft de diagnostiek, en met name het onderscheid met multipale sclerose (MS) sterk verbeterd.<sup>3</sup> De anti-AQP4 antistofbepaling heeft afhankelijk van de gebruikte assay een specificiteit van vrijwel 100% en een sensitiviteit 50-75% voor de detectie van NMO-patiënten, waarbij de hoogste sensitiviteit wordt gezien bij patiënten met terugkerende NMO.<sup>4,5</sup> NMO heeft een aanzienlijke morbiditeit. Gelukkig heeft de huidige behandeling met intensieve immuunsuppressie de prognose verbeterd.<sup>6-8</sup> Mede als gevolg van de zeldzaamheid van de aandoening ontbreken echter tot op heden vergelijkende studies over de effectiviteit van de behandeling, zodat het moeilijk is aan te geven wat de optimale behandeling is.<sup>9</sup>

Myasthenia gravis (MG) is eveneens een zeldzame auto-immuunaandoening met een geschatte prevalentie van ongeveer 30 per 100.000.<sup>10</sup> In het afgelopen decennium werd duidelijk dat er een bijzondere relatie bestaat tussen MG en het krijgen van NMO. Hierdoor is nieuw inzicht verkregen over de mogelijke oorzaak van NMO. Aan de hand van de ziektegeschiedenis van een patiënt en de recente literatuur over dit onderwerp bespreken wij deze inzichten.

## Patiënt

Bij een Nederlandse vrouw van Indonesische afkomst werd op basis van het klachtenpatroon en een verhoogde anti-acetylcholinereceptor (AChR)-antilichaamtiter, op 22-jarige leeftijd de diagnose myasthenia gravis gesteld. Zij onderging een thymectomie waarna zij voorspoedig herstelde en haar klachten verdwenen. Aanvullende behandeling bestond uit pyridostigmine

zo nodig, wat zij hierna alleen af en toe voor tenniswedstrijden gebruikte.

Op de leeftijd van 48 jaar ontwikkelde de patiënte plotseling, in aansluiting op een gastro-enteritis, een vrijwel acute blindheid van het rechteroog. De geconsulteerde oogarts in een ander ziekenhuis stelde de waarschijnlijkheidsdiagnose anterieure ischemische opticoneuropathie (AION). Twee weken later daalde de visus in het linkeroog en kreeg zij last van verminderd gevoel en tintelingen aan de laterale zijde van het linkerbeen waarmee zij op de eerste hulp van het ziekenhuis werd gepresenteerd. Een MRI van de hersenen toonde in de rechter nervus opticus een duidelijke laesie. De linker nervus opticus was niet duidelijk afwijkend (zie *Figuur 1*). Er werden enkele specifieke witte stoflaesies gevonden, niet verdacht voor MS. In het ruggenmerg werd ter hoogte van C3-C4 een laesie gevonden die gering aankleurde na toediening van contrast. De mogelijkheid van een immuungemedieerde aandoening van het czs werd vermoed en onder de werkdiagnose acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) werd een behandeling met intraveneuze methylprednisolon gestart. Drie weken daarna was de visus links hersteld tot vrijwel normaal en was er rechts duidelijk verbetering opgetreden. De klachten aan het linkerbeen bleven echter onveranderd aanwezig.

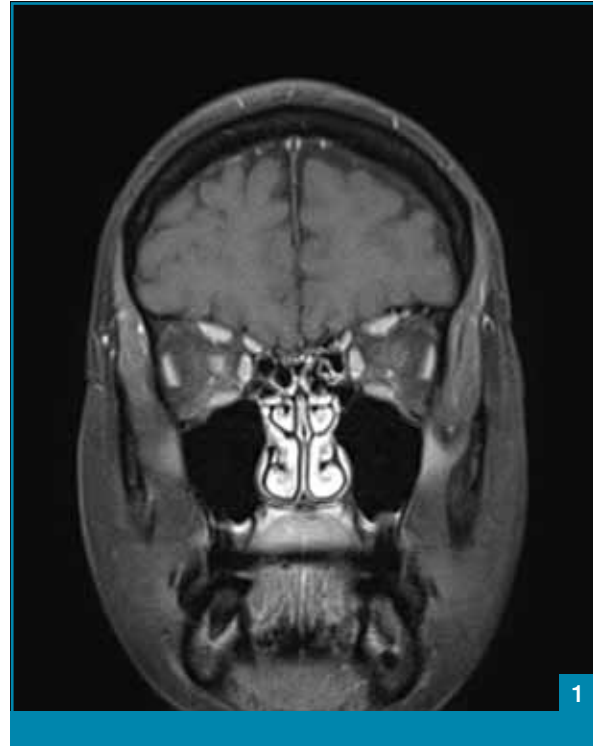
Een maand later presenteerde mevrouw zich opnieuw, nu met pijnlijke krampaanvallen in de rechterarm en het rechterbeen. Hierbij trad klauwstand van de tenen van de rechervoet en strekken van de vingers van de rechterhand op. Aansluitend op de aanvallen was er een brandend gevoel aan de laterale zijde van het linkerbeen en de gehele voet. De krampaanvallen

duurden ongeveer 30 seconden en namen in de loop van enkele dagen in frequentie toe tot eenmaal per tien minuten. Bij neurologisch onderzoek werd bij de proef van Barré gering proneren van de rechterarm gevonden, hypo-esthesie over het laterale nervus axillarisgebied van de rechterarm en hyperesthesie van het geheel laterale gebied van het linkerbeen. Laboratoriumonderzoek van het bloed toonde geen bijzondere afwijkingen. Onderzoek van de liquor toonde een licht verhoogde IgG-index (0,67, normaal 0,23-0,61), extra oligoclonale banden aanwezig ten opzichte van de oligoclonale banden in het serum, normale chemie en normale PA. De krampaanvallen leken in eerste instantie goed te reageren op behandeling met baclofen, maar later bleek het resultaat onvoldoende en werd overgegaan op behandeling met carbamazepine waarna de krampaanvallen geheel verdwenen.

Gezien de atypische MRI-bevindingen en de recidiverende klinische verschijnselen werd de eerder overwogen diagnose ADEM alsnog verworpen. Ook MS leek minder waarschijnlijk op basis van de MRI-bevindingen. Neurosarcoïdose werd eveneens overwogen maar werd door het volledig ontbreken van systemische verschijnselen eveneens niet erg waarschijnlijk geacht.

Een half jaar later werd opnieuw MRI-onderzoek verricht waarop geen nieuwe laesies cervicaal of cerebraal werden gezien. Klinisch was er sprake van een stabiele situatie.

Vijf maanden later, op de leeftijd van 49 jaar, ontstond plotseling zwakte van de linkergelaatshelft en een valneiging, naar links meer dan naar rechts. Tevens was er sprake van afname van het gehoor aan de linkerkant. Dit beeld herstelde in enkele weken vrijwel volledig maar werd twee maanden later gevolgd door een pijnlijke huid op de romp en moeite met opstaan en lopen. Neurologisch onderzoek toonde nu een parese van het linkerbeen proximaal (graad 4 volgens de schaal van de Medical Research Council) en voetzoolreflex beiderzijds volgens Babinski. De overige reflexen waren normaal. Daarnaast was er hyperesthesie radicaal ter hoogte van Th4 beiderzijds, dysesthesie aan de romp en benen, rechts meer dan links, en gestoorde gnostische sensibiliteit aan beide benen, links meer dan rechts. Het looppatroon was fors gestoord. MRI van het cervicale en thoracale ruggenmerg toonde myelopathie van het niveau C4 tot en met Th7; na contrast ontstond aankleuring van het niveau van Th1 tot en met Th4 met een paar kleine aankleuringen



**Figuur 1.** T1-gewogen MRI-opname van het cerebrum met contrast (gadolinium) met aankleuring van de nervus opticus rechts.

op de meningen (zie *Figuren 2a tot en met c, pagina 219*). Onder verdenking van neuromyelitis optica werd de NMO-IgG titer bepaald. Deze bleek sterk positief te zijn. Op grond van deze bevinding werd conform de Wingerchukcriteria de diagnose neuromyelitis optica gesteld.

De patiënte werd aanvankelijk behandeld met een methylprednisolon stootkuur en met azathioprine en prednisolon onderhoudsbehandeling, waarbij de prednisolon vervolgens werd afgebouwd. Later werd deze behandeling gestaakt in verband met opnieuw een episode van invaliderende myelitis en werd conform de recente Europese (EFNS)-richtlijn rituximabbehandeling gestart, waarna het klinisch beeld stabiliseerde.

## Discussie

De hier gepresenteerde patiënt kreeg 26 jaar na het ontstaan van MG en de daarop volgende thymectomie verschijnselen die passen bij een neuritis optica en later ook verschijnselen van cervicale myelitis. Aanvankelijk werd gedacht aan een AION, later aan ADEM, MS of neurosarcoïdose. Uiteindelijk kon



**Figuur 2a:** T2-gewogen MRI-opname van het myelum met hyperintense laesie over meer dan 3 myelumsegmenten. **Figuur 2b:** T1-gewogen MRI-opname van het myelum voor toediening contrast. **Figuur 2c:** T1-gewogen MRI-opname van het myelum na toediening contrast met aankleuring over meerdere myelumsegmenten.

op grond van de combinatie van de neuritis optica en acute myelitis met op de MRI van het ruggenmerg afwijkingen over  $\geq 3$  segmenten en op de MRI van de hersenen geen beeld passend bij MS, in combinatie met positieve AQP4-antistoftiters, de diagnose NMO gesteld worden.<sup>1</sup>

Op de eerste MRI was de laesie slechts over twee segmenten zichtbaar, waardoor op dat moment ook niet werd voldaan aan een van de ondersteunende criteria voor NMO (afwijking over  $\geq 3$  segmenten). In een recente cohortstudie werd gevonden dat 2% van alle patiënten met NMO in het verleden MG had gehad.<sup>11</sup> Omgekeerd bleek in een ander cohort bij 0,7% van de MG-patiënten later een NMO vastgesteld te zijn.<sup>12</sup> In het algemeen blijkt NMO vele jaren na (en vrijwel nooit vóór) de MG te ontstaan. Gezien de zeldzaamheid van beide aandoeningen bestaat een sterk vermoeden dat het verband tussen MG en het later ontstaan van NMO niet op toeval berust. Aanvankelijk was de gedachte dat uitsluitend MG-patiënten die een thymectomie hadden ondergaan een verhoogd risico hadden op het krijgen van NMO. Verondersteld werd dat thymectomie leidt tot ontregeling van het immuunsysteem en daardoor tot een risico op het ontstaan van NMO.<sup>13</sup>

Bij analyse van een patiëntencohort bleek echter dat ook patiënten met MG in het verleden die geen thymectomie hadden ondergaan, later NMO kunnen ontwikkelen.<sup>14</sup> De recente vondst van expressie van AQP4 op thymoomcellen in de thymus van MG-patiënten leek nieuw inzicht te geven in het ontstaan

van NMO na MG.<sup>15</sup> Chan et al. toonden aan dat IgG geïsoleerd uit plasma van patiënten met verhoogde NMO IgG-titer bindt aan de celmembranen van thymoomcellen. Deze expressie van AQP4 op de celmembranen in (micro-)thymomen in de thymus van MG-patiënten zou kunnen leiden tot het ontstaan van AQP4-autoreactieve T-cellen die daarna langdurig in de perifere lymfeklieren kunnen overleven om jaren later gereactiveerd te worden en aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van NMO.

Zeer recentelijk onderzoek suggereert nog een andere verklaring voor het vóórkomen van NMO na MG, ook bij patiënten bij wie geen sprake is van (micro-)thymomen.<sup>16</sup> In een cohortstudie onder 164 patiënten met MG werden bij een opvallend hoog aantal patiënten ( $n=24$ ) afwijkingen van het czs gevonden waarvan vijftien patiënten afwijkingen hadden passend bij NMO. Bij acht van deze vijftien werd geen thymoom aangetoond. De auteurs veronderstellen dat de degeneratie van de postsynaptische membraan, veroorzaakt door de anti-AChR-antilichamen en het hieruit voortvloeiende ontstekingsproces, leidt tot het vrijkomen van immunogene eiwitten die een nieuwe immuuncascade in gang kunnen zetten, gericht tegen andere eiwitten aanwezig in de neuromusculaire overgang, waaronder AQP4. Inderdaad blijkt dat bij patiënten met MG vaker een andere auto-immuunziekte voorkomt.<sup>17</sup> Deze hypothese staat echter los van de resultaten van hun onderzoek.

Bij de behandeling van terugkerende NMO, zoals

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij patiënten die myasthenia gravis hebben doorgemaakt kan vele jaren later neuromyelitis optica (NMO) ontstaan als tweede neuro-immunologische aandoening.
2. Anti-AQP4 antistofbepaling heeft een specificiteit van vrijwel 100% en een sensitiviteit van 50%-75% voor het diagnosticeren van NMO.
3. Krachtige immuunsuppressie heeft de prognose van NMO verbeterd.

ook de besproken patiënt heeft, lijkt rituximab, een anti-CD20 B-cel-monoclonale antistof, een voordeel te hebben boven immuunsuppressie met azathioprine of immuunmodulerende behandeling met bijvoorbeeld interferon- $\beta$ .<sup>18</sup> Vooral indien totale B-celdepletie bereikt werd, was de frequentie van jaarlijkse aanvallen significant lager tijdens behandeling met rituximab, wat de cruciale rol van B-cellen in de pathogenese van NMO ondersteunt.

### Conclusie

De gepresenteerde casus, waarin gedurende langere tijd de diagnose NMO niet werd gesteld, en het relatieve succes van behandeling met rituximab, geeft het belang weer van het herkennen van de combinatie van cervicale myelitis en neuritis optica, zeker bij een patiënt met MG in het verleden. De recentelijk ontwikkelde theorie over de pathofysiologie van NMO na MG suggereert een opvallend immunologisch verband tussen beide ziektebeelden. Toekomstig onderzoek zal moeten aantonen wat de precieze relatie is tussen MG, het ontstaan van anti-AQP4-antistoffen en het ontwikkelen van NMO.

### Referenties

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-9.
2. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP, et al. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology* 2011;76:1589-95.
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. Ketelslegers IA, Modderman PW, Vennegoor A, et al. Antibodies against aquaporin-4 in neuromyelitis optica: distinction between recurrent and monophasic patients. *Mult Scler* 2011;12:1527-30.
5. Kalluri SR, Illes Z, Srivastava R, et al. Quantification and functional characterization of antibodies to native aquaporin 4 in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2010;67:1201-8.
6. Wingerchuk DM. Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. *Neurologist* 2007;13:2-11.
7. Jacob A, Weinschenker BG, Violich I, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008;65:1443-8.
8. Jacob A, Matiello M, Weinschenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 2009;66:1128-33.
9. Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010;17:1019-32.
10. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2010;34:171-83.
11. McKeon A, Lennon VA, Jacob A, et al. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve* 2009;39:87-90.
12. Uzawa A, Mori M, Iwai Y, et al. Association of anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica with myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2009;287:105-7.
13. Kister I, Gulati S, Boz C, et al. Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch Neurol* 2006;63:851-6.
14. Kay CS, Scola RH, Lorenzoni PJ, et al. NMO-IgG positive neuromyelitis optica in a patient with myasthenia gravis but no thymectomy. *J Neurol Sci* 2008;275:148-50.
15. Chan KH, Kwan JS, Ho PW, et al. Aquaporin-4 water channel expression by thymoma of patients with and without myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2010;227:178-84.
16. Vaknin-Dembinsky A, Abramsky O, Petrou P, et al. Myasthenia Gravis-Associated Neuromyelitis Optica-Like Disease: An Immunological Link Between the Central Nervous System and Muscle? *Arch Neurol* 2011;68:1557-61.
17. Mao ZF, Yang LX, Mo XA, et al. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review. *Int J Neurosci* 2011;121:121-9.
18. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* 2011;76:1310-5.