

Эпилепсия у пациентов с синдромом anti-MOG

В.Е. Авдеева^{1,2}, А.С. Котов¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Введение. Синдром anti-MOG (anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein) представляет собой группу демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, при которых антитела атакуют гликопротеины на наружной мембране олигодендроцитов. Целью исследования было изучение течения заболевания у пациентов с синдромом anti-MOG с эпилепсией.

Материалы и методы. Мы наблюдали 11 пациентов (5 мужчин и 6 женщин) с синдромом anti-MOG в возрасте от 2 мес до 46 лет. Описаны 3 клинических случая, когда у пациентов с синдромом anti-MOG были эпилептические приступы.

Результаты и обсуждение. У первой пациентки эпилептические приступы предшествовали установлению диагноза синдрома anti-MOG. У второй пациентки заболевание дебютировало с правостороннего оптического неврита; спустя 7 лет развился эпилептический приступ после родов, во время которых гематоэнцефалический барьер мог стать проницаемым для циркулирующих антител к MOG. У третьей пациентки заболевание дебютировало с головной боли. После острой респираторной вирусной инфекции развился правосторонний оптический неврит и появилась атаксия. Был выявлен миелиит. Год спустя произошёл эпилептический приступ. У пациентки была комбинация синдрома CADASIL с синдромом anti-MOG.

Вывод. Эпилептические приступы у пациентов с синдромом anti-MOG часты. Помимо противосудорожной терапии, необходимо лечение синдрома anti-MOG. При этом условия приступов хорошо контролируются и имеют благоприятный прогноз.

Ключевые слова: синдром anti-MOG; эпилепсия; приступы; демиелинизация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. E-mail: varvara-kitaeva@mail.ru. Авдеева В.Е.

Для цитирования: Авдеева В.Е., Котов А.С. Эпилепсия у пациентов с синдромом anti-MOG. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(3): 80–84.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.9>

Поступила 03.08.2020 / Принята в печать 01.10.2020

Epilepsy in patients with MOG antibody disease

Varvara E. Avdeeva^{1,2}, Aleksey S. Kotov¹

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Introduction. MOG (anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein) antibody disease is a group of demyelinating disorders of the central nervous system, in which antibodies attack the glycoproteins on the oligodendrocyte myelin membrane. The aim of the study was to evaluate the course of the disease in patients with MOG antibody disease with epilepsy.

Materials and methods. We examined 11 patients (5 men and 6 women) with MOG antibody disease aged from 2 months to 46 years. Three case studies were described when patients with MOG antibody disease had epileptic seizures.

Results and discussion. Epileptic seizures preceded the diagnosis of MOG antibody disease in the first patient. The disease presented as right-sided optic neuritis in the second patient. Seven years later, an epileptic seizure occurred after childbirth, when the BBB could have become permeable to circulating MOG antibodies. The disease presented with headache in the third patient. Right-sided optic neuritis and ataxia developed after an acute viral respiratory infection. Myelitis was diagnosed, and an epileptic seizure occurred one year later. The patient had a combination of CADASIL syndrome with MOG antibody disease.

Conclusion. Epileptic seizures are common in patients with MOG antibody disease. In addition to antiepileptic therapy, treatment of MOG antibody disease is crucial. This leads to good seizure control and a favourable prognosis.

Keywords: MOG antibody disease; epilepsy; seizures; demyelination

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 129110, Russia, Moscow, Shchepkina str., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. E-mail: varvara-kitaeva@mail.ru. Avdeeva V.E.

For citation: Avdeeva V.E., Kotov A.S. [Epilepsy in patients with MOG antibody disease]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(3): 80–84. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.9>

Received 03.08.2020 / Accepted 01.10.2020

Введение

Синдром anti-MOG (anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein) — это группа демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, при которых антитела атакуют гликопротеины на внешней мембране олигодендроцитов. Как правило, пациенты с синдромом anti-MOG страдают от оптического неврита и/или миелита (либо полного поперечного миелита); у детей выявляется острый рассеянный энцефаломиелит.

Для постановки диагноза синдрома anti-MOG необходимо наличие MOG-IgG в сыворотке крови или в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), а также соответствующих синдромов (оптический неврит, миелит, острый рассеянный энцефаломиелит, поражение ствола мозга) и исключение альтернативного диагноза [1].

Цель исследования — изучить течение заболевания у пациентов с синдромом anti-MOG с эпилепсией.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 11 пациентов с синдромом anti-MOG в возрасте от 2 мес до 46 лет. Распределение по полу было равномерным: 5 мужчин и 6 женщин, что характерно для пациентов с синдромом anti-MOG.

Три пациентки имели эпилептические приступы. У них был собран анамнез, проведены общий и неврологический осмотр, общий и биохимический анализы крови, анализ сыворотки крови на антитела к MOG, анализ ЦСЖ (в том числе методом ПЦР на возбудителей по показаниям), исследование электрической активности мозга с помощью ЭЭГ (или ночного видео-ЭЭГ-мониторинга), другие исследования по показаниям. Для выявления структурных поражений головного мозга использовались методы нейровизуализации: рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография (1,5 Тл, в отдельных случаях 3 Тл) в режимах T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR, DWI.

Лабораторные анализы проводились в сертифицированной лаборатории МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. В России долгое время ни одна из крупных лабораторий не выполняла определение MOG-IgG в сыворотке крови и спинномозговой жидкости, поэтому изучение синдрома anti-MOG не проводилось. В настоящее время появилась возможность исследования данных антител в Научном центре неврологии методом ELISA Sandwich-type с использованием наборов реагентов «Cloud-Clone Corp.».

Результаты

Мы приводим описание 3 клинических случаев, когда у пациенток с синдромом anti-MOG имелись приступы эпилепсии.

Пациентка А., 2008 г.р., страдала от фокальных сенсорных эпилептических приступов с сохранной осознанностью. В январе 2018 г. у девочки резко онемели левая нога и левая рука, развился левосторонний парез мимической мускулатуры в нижней части лица. Прозопарез купировался самостоятельно, отмечались жалобы на дрожь в левой ноге, приступы слабости в левой руке. На МРТ были обнаружены субкортикальные и перивентрикулярные очаги отёка белого вещества, зона кистозной трансформации в лобно-теменной области правого полушария. Выполненное через неделю лечения пациентки МРТ-исследование показало уменьшение очагов, а ещё через неделю — отсутствие динамики. При ЭЭГ-исследовании отмечена генерализованная эпилептиформная активность, единичные эпилептиформные комплексы в височной области слева, региональное дельта-замедление в теменно-затылочной области справа. При неврологическом осмотре выявлено оживление коленных и ахилловых рефлексов, больше слева; отмечалось расширение рефлексогенных зон слева. При анализе ЦСЖ имелся цитоз 7 в 1 мкл (5 лимфоцитов, 2 нейтрофила).

В декабре произошёл новый эпизод слабости и онемения в левой ноге. Было проведено МРТ-исследование (рис. 1), в ходе которого в правом полушарии головного мозга выявлено поражение субкортикального вещества с переходом на глубокое белое вещество, базальные ядра справа и оба таламуса с накоплением контраста. Анализ ЦСЖ на олигоклональные IgG выявил 1-й тип синтеза.

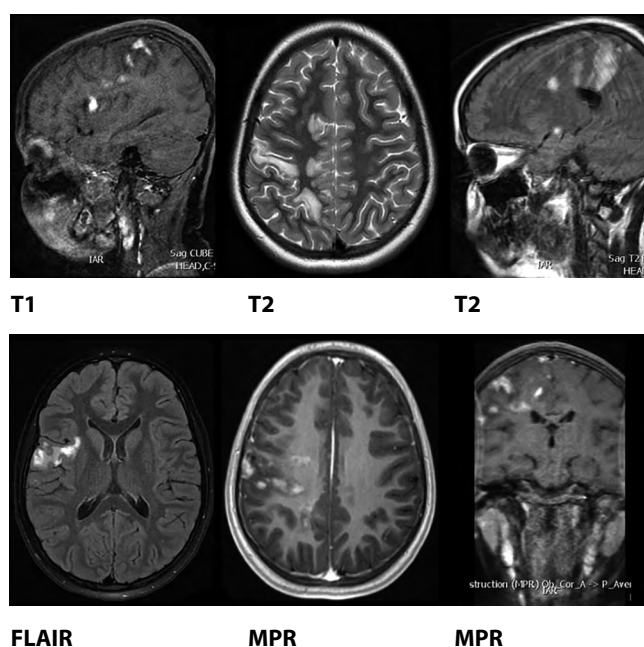


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки А. в декабре 2018 г.

Fig. 1. Brain MRI of patient A. in December 2018.

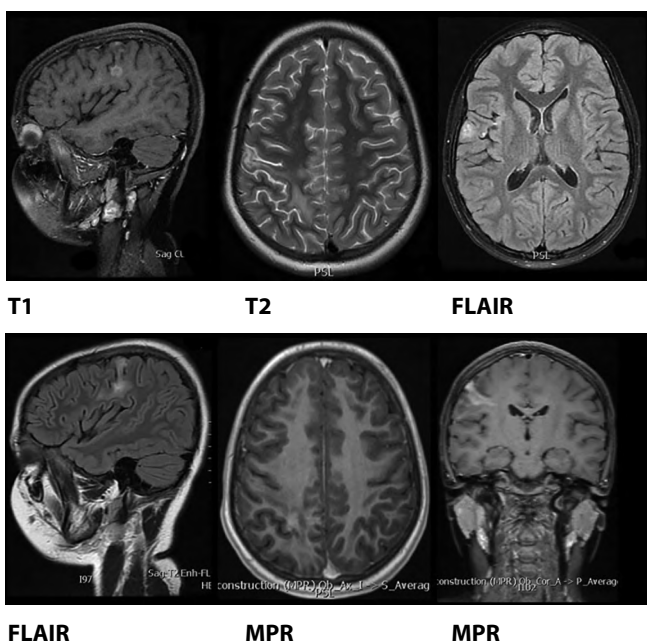


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки А. в январе 2019 г.

Fig. 2. Brain MRI of patient A. in January 2019.

В январе 2019 г. при повторной госпитализации проведено новое МРТ-исследование (рис. 2).

В феврале 2019 г. в анализе сыворотки крови на антитела к MOG их уровень составил 19,5 пг/мл (при норме 0–15 пг/мл). Таким образом, был поставлен диагноз: синдром anti-MOG. Необходимо отметить, что у пациентки отсутствовали симптомы нейропатии зрительного нерва — по заключению офтальмолога, имелась только миопия средней степени.

Пациентка лечилась вальпроевой кислотой 1200 мг/сут и левитирацетамом 1500 мг/сут, а также пульс-терапией метилпреднизолоном с последующим приёмом преднизолона в таблетированной форме. Эффект от лечения был положительным.

Пациентка В., 1991 г.р., первые жалобы предъявила осенью 2006 г., когда у неё ослеп правый глаз [2]. Был поставлен диагноз ретробульбарного неврита справа, увеита обоих глаз. На МРТ патологии не было обнаружено.

В 2013 г. через неделю после родов у пациентки начались фокальные сенсорные эпилептические приступы с сохранной осознанностью обычно в дневное время в виде онемения большого пальца левой ноги, которое распространялось до левого колена. Со временем при приступах объём поражения конечности увеличивался, вплоть до всей левой половины тела, ниже шеи. В феврале 2015 г. онемение повторилось, затем возникли 2 фокальных сенсорных приступа с сохранной осознанностью с эволюцией в билатеральный тонико-клонический приступ с интервалом в 2 недели. При МРТ-исследовании были выявлены картина демиелинизирующего заболевания головного мозга, кистозно-глиозные изменения в правой лобно-теменной области. На ЭЭГ патологии не обнаружено.



Рис. 3. Ночной видео-ЭЭГ-мониторинг пациентки В. в июне 2015 г. Фрагмент ЭЭГ в состоянии активного бодрствования.

Fig. 3. Overnight long-term video-EEG monitoring of patient B. in June 2015. An EEG fragment in the state of active wakefulness.

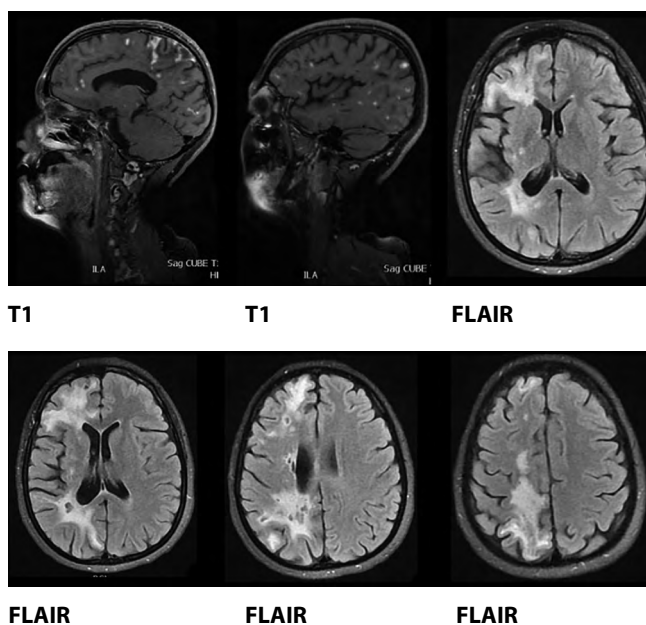


Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки В. в 2018 г.

Fig. 4. Brain MRI of patient B. in 2018.

С марта по июнь 2015 г. у пациентки случилось ещё 8 приступов. В июне 2015 г. был проведён ночной видео-ЭЭГ-мониторинг (рис. 3), в ходе которого были зарегистрированы эпилептиформные знаки в виде отдельных полифазных комплексов острых волн в лобной области правого полушария парасагиттально либо в виде пробежек позитивных спайков с широкой топографией.

Неврологическая симптоматика начала нарастать с 2015 г. в виде спастического левостороннего гемипареза, также появилась постоянная боль в левой ноге в области крупных суставов. При неврологическом осмотре выявлялись сходящееся косоглазие за счёт правого глаза, атаксия, патологический рефлекс Бабинского слева. В 2017 г. пациентке была проведена оптическая когерентная томография, которая выявила атрофию диска зрительного нерва справа.

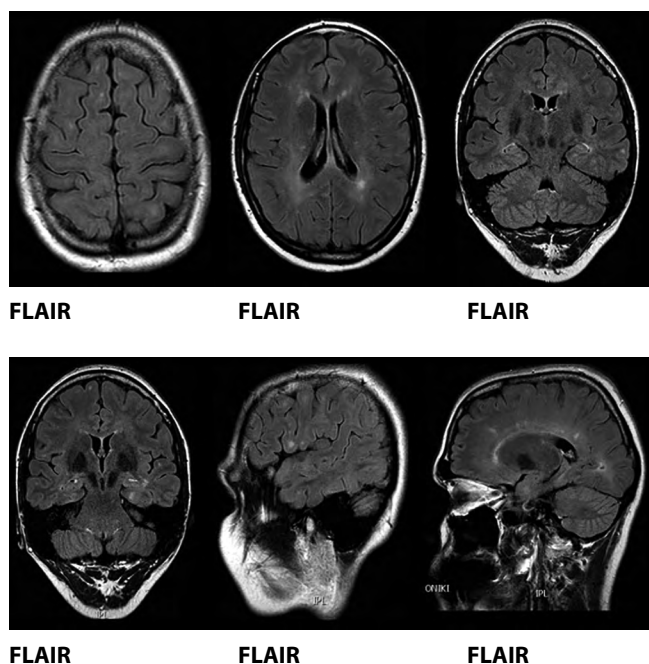


Рис. 5. МРТ головного мозга пациентки С. в 2019 г.
Fig. 5. Brain MRI of patient C in 2019.

В том же году на рутинном ЭЭГ-исследовании эпилептиформной активности не выявлено. С 2017 г. до середины 2018 г. у пациентки не было приступов.

В 2018 г., спустя 1,5 года без приступов, случился новый приступ. На снимках МРТ были обнаружены новые очаги (рис. 4) с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) — с учётом наличия выраженной отрицательной динамики в сравнении с исследованием в 2015 г.

Не выявили патологии анализы крови на олигоклональные IgG, антитела к волчаночному антикоагулянту, кардиолипину, аквапорину-4, NMDA-рецепторам, эритроцитам, антинейрональные и антинуклеарные антитела.

Был сдан анализ крови на антитела к MOG, который оказался положительным: 20 пг/мл (при норме 0–15 пг/мл), поэтому нами был поставлен диагноз синдрома anti-MOG.

Пациентка лечилась левитирацетамом (2000 мг/сут) и периодической пульс-терапией метилпреднизолоном с последующим приёмом преднизолона в таблетированной форме. Также ей проводились сеансы плазмафереза. Эффект от лечения был положительным.

Пациентка С., 1975 г.р., с 13 лет страдала от головной боли. В возрасте 19–20 лет отметила эпизод слабости в правой руке. Данное состояние длилось примерно 1 мес. В 2018 г., в возрасте 43 лет, после ОРВИ отметила ухудшение состояния: снижение зрения на правый глаз, а также шаткость походки.

В неврологическом статусе у пациентки наблюдались анизокория, атаксия, оживление сухожильных рефлексов с рук и ног.

При МРТ-исследовании головного мозга обнаружены очаги поражения, напоминающие демиелинизирующие.

У матери и сына пациентки имелась сильная головная боль. ДНК-диагностика выявила в 4-м экзоне гена *NOTCH3* мутацию R133C (радикальная замена аргинина на цистеин) в гетерозиготном состоянии, что соответствовало клиническому диагнозу синдрома церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy — CADASIL).

В 2019 г. было проведено новое МРТ-исследование головного мозга (рис. 5), в ходе которого были обнаружены очаги поражения белого вещества полушарий и подкорковых ядер, а также очаг в спинном мозге на уровне С2 без нарушения ГЭБ.

В августе 2019 г. пациентка перенесла фокальный клонический эпилептический приступ с сохранной осознанностью с эволюцией в билатеральный тонико-клонический приступ. Проведённое ЭЭГ-исследование не выявило эпилептиформной активности.

При анализе ЦСЖ выявлены цитоз 7 в 1 мкл (6 лимфоцитов, 1 нейтрофил) и олигоклональные IgG 2-го типа синтеза. В анализе крови обнаружены антитела к MOG в объёме 16 пг/мл (при норме 0–15 пг/мл). Антител к аквапорину-4 не было.

Таким образом, у данной пациентки наблюдалось сочетание синдромов CADASIL и anti-MOG.

Пациентка лечилась карбамазепином 400 мг/сут и пульс-терапией метилпреднизолоном с последующим приёмом преднизолона в таблетированной форме. Эффект от лечения был положительным.

Обсуждение

В нашем исследовании анализ на антитела к MOG происходил спустя годы от возникновения первых неврологических симптомов. Поэтому мы предполагаем, но не можем утверждать, что дебют синдрома anti-MOG мог произойти раньше, чем были получены положительные анализы крови на антитела к MOG.

У пациентки А. развитие эпилептических приступов предшествовало обнаружению повышенных антител к MOG в анализе крови. Оптического неврита у пациентки не было. Таким образом, структурные изменения головного мозга и возникновение эпилепсии у пациентки, возможно, обусловлены синдромом anti-MOG. В таком случае у пациентки наблюдалась фокальная эпилепсия иммунной этиологии с фокальными сенсорными приступами с сохранной осознанностью на фоне синдрома anti-MOG.

У пациентки В. заболевание дебютировало с оптического неврита справа в 15 лет; затем развился эпилептический приступ в 22 года после родов, во время которых ГЭБ мог стать проницаемым для циркулирующих в крови антител к MOG. Таким образом, можно предположить у пациентки фокальную эпилепсию иммунной этиологии с фокальными сенсорными приступами с сохранной осознанностью

с эволюцией в билатеральный тонико-клонический приступ на фоне синдрома anti-MOG.

У пациентки С. заболевание дебютировало с головной боли в 13 лет. Через 5 лет в течение месяца была слабость в правой руке. В возрасте 43 лет после перенесённого ОРВИ развились правосторонний оптический неврит и атаксия. На МРТ спинного мозга был выявлен миелит. В 44 года случился эпилептический приступ. У данной пациентки наблюдалось сочетание синдрома CADASIL с синдромом anti-MOG. Возможно, это связано с тем, что при CADASIL ГЭБ нарушается [3], поэтому он становится проницаемым и клетки иммунной системы начинают атаковать нервную ткань, что находит выражение в развитии аутоиммунных заболеваний [4]. Таким образом, можно предположить у пациентки фокальную эпилепсию иммунной этиологии с фокальными клоническими приступами с сохранённой осознанностью с эволюцией в билатеральный тонико-клонический приступ на фоне синдромов anti-MOG и CADASIL.

Список источников

1. Jurynczyk M., Messina S., Woodhall M.R. et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*. 2017; 140: 3128–3138. DOI: 10.1093/brain/awx276. PMID: 29136091.
2. Котов А.С. Синдром anti-MOG: описание двух случаев. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11: 84–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-84-88.
3. Yamamoto Y., Craggs L.J.L., Watanabe A. et al. Brain microvascular accumulation and distribution of the NOTCH3 ectodomain and granular osmiophilic material in CADASIL. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013; 72: 416–431. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31829020b5. PMID: 23584202.
4. Paraskevas G.P., Bougea A., Syntou M. et al. CADASIL and autoimmunity: coexistence in a family with the R169C mutation at exon 4 of the NOTCH3 gene. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 38: 302–307. DOI: 10.1159/000369000. PMID: 25412914.
5. Fovet C.M., Stimmer L., Contreras V. et al. Intradermal vaccination prevents anti-MOG autoimmune encephalomyelitis in mice. *EBioMedicine*. 2019; 47: 492–505. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.052. PMID: 31492559.

Информация об авторах

Авдеева Варвара Евгеньевна — старший лаборант отделения неврологии по разделу «Наука» ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия; студентка Лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-9334-8246
Котов Алексей Сергеевич — д.м.н., зав. неврологическим отделением по разделу «Наука», проф. каф. неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-2988-5706

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Поскольку синдром anti-MOG был выделен относительно недавно, в настоящее время ведутся разработки методов диагностики и лечения заболевания. Например, С.М. Фовет и соавт. предлагают использовать антитела anti-DC-ASGPR-MOG, чтобы предотвратить иммунную толерантность к MOG [5].

Выводы

Приступы у пациентов с антителами к MOG бывают часто. В нашем исследовании среди 11 пациентов с синдромом anti-MOG эпилепсия наблюдалась у 3, причём это были лица исключительно женского пола. У таких пациентов, помимо противоэпилептической терапии, необходимо лечение синдрома anti-MOG. При этом условия приступов хорошо контролируются и имеют в целом благоприятный прогноз. Необходимы дальнейшее изучение синдрома anti-MOG и разработка эффективных методов его лечения.

References

1. Jurynczyk M., Messina S., Woodhall M.R. et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*. 2017; 140: 3128–3138. DOI: 10.1093/brain/awx276. PMID: 29136091.
2. Kotov A.S. Anti-MOG syndrome: two case reports. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2019; 11: 84–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-84-88. (In Russ.)
3. Yamamoto Y., Craggs L.J.L., Watanabe A. et al. Brain microvascular accumulation and distribution of the NOTCH3 ectodomain and granular osmiophilic material in CADASIL. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013; 72: 416–431. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31829020b5. PMID: 23584202.
4. Paraskevas G.P., Bougea A., Syntou M. et al. CADASIL and autoimmunity: coexistence in a family with the R169C mutation at exon 4 of the NOTCH3 gene. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 38: 302–307. DOI: 10.1159/000369000. PMID: 25412914.
5. Fovet C.M., Stimmer L., Contreras V. et al. Intradermal vaccination prevents anti-MOG autoimmune encephalomyelitis in mice. *EBioMedicine*. 2019; 47: 492–505. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.052. PMID: 31492559.

Information about the authors

Varvara E. Avdeeva — senior laboratory assistant, Department of neurology in the Science section, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; student, Medical faculty, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-9334-8246
Aleksey S. Kotov — D. Sci. (Med.), Head, Neurological department in the Science section, Professor, Department of neurology, Faculty of advanced training for doctors, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-2988-5706

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.