

La glicoproteina oligodendrocitaria associata alla mielina e sindromi demielinizzanti acute

Vita Dizenzo

UOC Neurologia, Ospedale Vito Fazzi, Lecce

Introduzione

Negli ultimi anni la ricerca si è concentrata sul ruolo degli anticorpi diretti contro la glicoproteina oligodendrocitaria associata alla mielina (MOG, *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein*) nell'eziopatogenesi di sindromi demielinizzanti acute⁽¹⁾.

La MOG è un membro della superfamiglia delle immunoglobuline espressa esclusivamente nel Sistema Nervoso Centrale (SNC). Essa costituisce lo 0,05% delle proteine mieliche e si localizza nei foglietti più esterni della guaina mielinica. È una proteina trans-membrana costituita da 247 amminoacidi (Fig.1) distribuiti in un dominio extracellulare N-terminale, un dominio trans-membrana ed un dominio integrale di membrana C-terminale^(2,3).

Il gene che codifica per la MOG, grazie a *splicing* alternativi, si può esprimere in diverse isoforme; attualmente ne sono note 15 che differiscono nella sequenza C-terminale. L'isoforma più studiata è alfa1^(2,3).

Gli anticorpi anti-MOG, prevalentemente di classe IgG-1, sono in grado

di scatenare una risposta immunitaria sia cellulo-mediata (cellule T) che anticorpo-mediata; il *target* degli anticorpi è stato identificato nel dominio extracellulare N-terminale, immunoglobulino-simile, in particolare MOG₃₅₋₅₃⁽⁴⁾.

Il ruolo effettivo degli anticorpi anti-MOG nella patogenesi delle malattie demielinizzanti è tuttora controverso. L'espressione della MOG negli oligodendrociti maturi suggerisce il possibile ruolo della proteina nella maturazione degli oligodendrociti stessi, oltre che svolgere un ruolo chiave nel mantenimento dell'integrità della mielina, nell'adesione e interazione tra cellule^(5,6).

Gli anticorpi anti-MOG sono stati riscontrati nel siero di pazienti sia pediatrici sia adulti con neurite ottica (NO), mielite trasversa (MT), encefalomielite acuta disseminata (ADEM), neuromielite ottica (NMO)/neuro-mielite ottica *spectrum disorders* (NMOSD)⁽¹⁾. Lo spettro delle sindromi MOG correlate è molto ampio e vario, spesso con *overlapping* tra le diverse forme, tuttavia alcuni aspetti

peculiari permettono di distinguere la patologia MOG correlata da altre patologie immunomediate MOG negative del SNC^(7,8).

Per molto tempo la patologia MOG correlata è stata considerata una condizione benigna con decorso monofasico. Più recentemente diversi Autori hanno osservato come un'importante proporzione di pazienti, con anticorpi anti-MOG, sviluppi un decorso multifasico e non scevro da importanti sequele^(8,9). Le forme monofasiche interessano prevalentemente i soggetti di sesso maschile, le forme multifasiche prediligono soggetti di sesso femminile; queste ultime presentano un decorso di malattia più aggressivo⁽⁸⁾. Esiste una correlazione tra età all'esordio della malattia e fenotipo di malattia^(7,10). Bambini con età inferiore a 5 anni presentano più frequentemente ADEM, quelli con età all'esordio tra 5 anni e la pubertà NMO/NMOSD, nei bambini più grandi vi è più spesso coinvolgimento bilaterale del NO. Negli adulti si assiste invece ad un prevalente interessamento del nervo ottico e/o del midollo spinale.

Anche il titolo anticorpale sembra essere età-correlato: più alto nei bambini, più basso negli adulti ⁽¹⁰⁾.

Nei pazienti con decorso monofasico il titolo anticorpale si riduce progressivamente sino a non essere più dosabile dopo un periodo medio di circa 2 anni; al contrario, nelle forme con decorso multifasico, gli anticorpi persistono nel tempo ad alti titoli.

Al primo episodio di malattia, tuttavia, non esiste differenza nel titolo anticorpale tra forme mono- e multifasiche, pertanto tale titolo non risulta essere predittivo del successivo decorso di malattia.

Jarius *et al.* nel 2016 ⁽¹¹⁾ hanno analizzato il siero di 522 soggetti caucasici con diversi fenotipi di malattia (NO, MT, SM, pazienti con altre patologie neurologiche e controlli sani), studiando la presenza o meno di anticorpi anti-MOG ed il loro titolo. Jarius notò una variabilità inter- ed intra-individuale dei titoli di anticorpi durante gli attacchi clinici: i titoli medi erano significativamente più elevati nei campioni prelevati all'esordio di malattia rispetto a quelli prelevati durante la fase di remissione (oltre 60 giorni dall'esordio). Il titolo era maggiore se la ricaduta consisteva in una mielite o in una mielite associata a NO rispetto alla NO isolata.

Caratteristiche cliniche

I pazienti pediatrici con ADEM e anticorpi anti-MOG presentano encefalopatia e sintomi neurologici multifocali. Questi pazienti hanno maggiore probabilità di completa risoluzione clinico-radiologica dopo terapia steroidea. Nella maggior parte dei casi il decorso risulta monofasico e il titolo anticorpale subisce un rapido decremento a distanza dalla fase acuta di malattia (nel 63% dei casi dopo circa un anno) ⁽¹²⁾. Il coinvolgimento

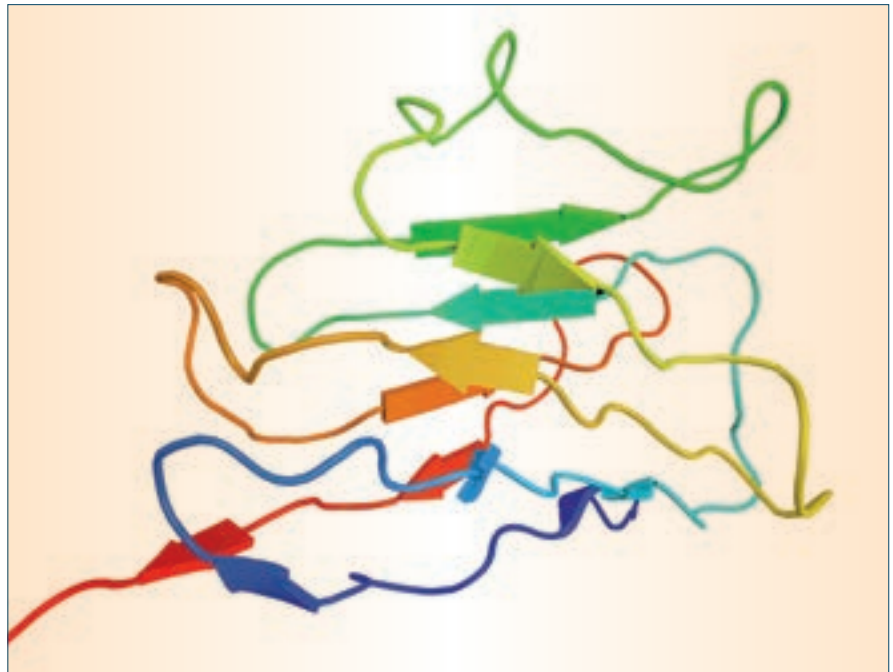


Figura 1. Glicoproteina oligodendrocitaria associata alla mielina (MOG).

midollare, nei soggetti con anticorpi anti-MOG, risulta essere caratterizzato da mieliti longitudinali trasverse (LEMT). Una piccola proporzione di pazienti (circa il 7%), dopo un primo episodio di LEMT può presentare anche “short mieliti” (interessamento <3 segmenti midollari). In queste forme la prognosi risulta essere buona con tendenza alla scomparsa delle lesioni midollari dopo terapia, ma è alto rischio di manifestare in seguito una neurite ottica ⁽¹⁾. I pazienti con NO e anticorpi anti-MOG in oltre il 50% dei casi presentano dolore associato al calo del *visus*. Il nervo ottico è coinvolto bilateralmente con estensione per tutta la sua lunghezza ⁽¹⁰⁾. In questi pazienti si assiste ad un buon recupero dell'acuità visiva dopo terapia con steroidi, ma con tendenza alla recidiva dopo sospensione della stessa, creando una condizione di “dipendenza da cortisone” ⁽¹³⁾.

Rare sono le segnalazioni in letteratura di pazienti con NMO/NMOSD e riscontro sierico sia di anticorpi anti-MOG sia anti-AQP4. Alcuni Autori hanno riscontrato che tale condizio-

ne era associata ad un elevato tasso di ricadute annuo e ad una grave disabilità residua dopo terapia steroidea; le lesioni encefaliche presentavano nel 70% dei casi caratteristiche tipiche della SM, quelle midollari risultavano più frequentemente multifocali e con spiccato edema. Altra caratteristica era l'atrofia del nervo ottico e l'assottigliamento delle fibre nervose della retina ⁽¹¹⁾. È stato infine identificato un sottogruppo di pazienti con SM definita e anticorpi anti-MOG con specifico fenotipo: decorso severo, multifasico, coinvolgimento di midollo, nervo ottico e tronco-encefalo, alto *relapse rate* e fallimento a diverse *Disease-Modifying Drugs* (DMDs) ⁽¹²⁾.

Caratteristiche laboratoristiche

Le forme MOG correlate presentano pleiocitosi liquorale (generalmente linfocitaria) che risulta essere più spiccata nelle forme con interessamento midollare. In una percentuale di pazienti, variabile dal 6 al 13% (a seconda delle casistiche considerate), si assiste a sintesi intratecale di bande

oligoclonali (BO). Le caratteristiche laboratoristiche sono simili indipendentemente dal decorso di malattia (mono- vs multifasico) ⁽¹⁾.

Caratteristiche radiologiche

I pazienti con ADEM e anticorpi anti-MOG presentano lesioni cerebrali bilaterali estese, con margini sfumati e lesioni talamiche più frequentemente bilaterali rispetto a pazienti con ADEM e assenza di anticorpi anti-MOG.

Nelle LEMT le lesioni sono più spesso localizzate in sede dorso-lombare e a livello del cono midollare. I pazienti NMO/NMOSD presentano lesioni corticali, estese, con coinvolgimento della sostanza grigia profonda, del cervelletto e del tronco encefalico ⁽¹⁰⁻¹²⁾. Il nervo ottico risulta interessato da estese lesioni longitudinali, specie nella porzione pre-chiasmatica.

I bambini più piccoli presentano lesioni cerebrali molto diffuse e poco demarcate, quelli più grandi assenza di lesioni cerebrali o anche una sola aspe-

cifica lesione cerebrale. Negli adulti, le lesioni encefaliche possono soddisfare, per sede e numero, i criteri diagnostici di McDonald per SM ⁽¹⁾.

Prognosi

In generale le forme con decorso monofasico presentano una buona prognosi con ottimo recupero clinico e risoluzione del segnale radiologico dopo terapia steroidea. Il miglioramento clinico-radiologico corrisponde al declino sierico del titolo anticorpale. Tuttavia, anche se raramente, pazienti con decorso monofasico possono presentare importanti sequele dal primo episodio ⁽¹⁾.

Nelle forme multifasiche l'intervallo tra la prima e le successive ricadute di malattia è molto variabile. Nella maggior parte dei casi, il secondo attacco si realizza entro il primo anno dall'esordio della malattia. Estremamente variabile è anche il numero di nuovi attacchi entro i primi 24 mesi di malattia. Il numero e l'intervallo di successivi episodi risulta influenza-

to anche dal fenotipo clinico del primo episodio di malattia ⁽¹⁰⁻¹²⁾. L'ampia variabilità fenotipica nelle sindromi MOG correlate risulta al momento inspiegabile. Suscettibilità genetica, fattori ambientali e processo di mielinizzazione giocano sicuramente un ruolo fondamentale ⁽¹⁾.

Proprio per la difficile collocazione nell'ambito di una patologia già esistente dei pazienti anti-MOG positivi, Spadaro *et al.* nel 2016 hanno proposto la denominazione di "spettro delle encefalomieliti associate ad anti-MOG" che hanno caratteristiche a ponte tra NMOSD e SM ed encefaliti anti-NMDA ⁽¹²⁾.

Il suggerimento, pertanto, è quello di testare gli anticorpi anti-MOG nei pazienti con episodi singoli o recidivanti di malattia demielinizzante, specie se sussistono atipie per SM definita. Questa caratterizzazione ci permetterebbe di ottimizzare, sin dalle fasi più precoci di malattia, l'approccio terapeutico, prediligendo un *target* sulla classe linfocitaria di tipo B ■

Bibliografia

- Hennes EM, Baumann M, Lechner C, Rostásy K. MOG Spectrum Disorders and Role of MOG-Antibodies in Clinical Practice. *Neuropediatrics*. 2018;49(1):3-11.
- Adelmann M, Wood J, Benzel I, et al. The N-terminal domain of the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) induces acute demyelinating experimental autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rat. *J Neuroimmunol*. 1995;63(1):17-27.
- Pham-Dinh D, Mattei MG, Nussbaum JL, et al. Myelin/oligodendrocyte glycoprotein is a member of a subset of the immunoglobulin superfamily encoded within the major histocompatibility complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(17):7990-4.
- Johns TG, Bernard CC. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurochem*. 1999;72(1):1-9.
- McLaughlin KA, Chitnis T, Newcombe J, et al. Age-dependent B cell autoimmunity to a myelin surface antigen in pediatric multiple sclerosis. *J Immunol*. 2009;183(6):4067-76.
- Rostásy K, Mader S, Hennes EM, et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2013;19(8):1052-9.
- Fernandez-Carbonell C, Vargas-Lowy D, Musallam A, et al. Clinical and MRI phenotype of children with MOG antibodies. *Mult Scler*. 2016;22(2):174-84.
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: 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 Neuroinflammation* 2016; 13(1):279.
- Baumann M, Sahin K, Lechner C, et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(3):265-72.
- Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(4):470-82.
- Yan Y, Li Y, Fu Y, et al. Autoantibody to MOG suggests two distinct clinical subtypes of NMOSD. *Sci China Life Sci*. 2016;59(12):1270-1281.
- Spadaro M, Gerdes LA, Krumbholz M, et al. Autoantibodies to MOG in distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(5):e257.