

M. Ringelstein¹ · O. Aktas¹ · J. Harmel¹ · D. Prayer² · S. Jarius³ · B. Wildemann³ · H.-P. Hartung¹ · S. Salhofer-Polanyi⁴ · F. Leutmezer⁴ · P.S. Rommer⁴

¹ Neurologische Klinik, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität, Universitätsklinikum Düsseldorf

² Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Klinische Abteilung für

Neuroradiologie und muskuloskeletale Radiologie, Medizinische Universität Wien

³ Molekulare Neuroimmunologie, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg

⁴ Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Biopsie bei tumorverdächtiger spinaler Raumforderung: Fallstrick Neuromyelitis optica

Langstreckige Myelonläsionen sind charakteristisch für Aquaporin-4-Antikörper (AQP4-AK)-vermittelte Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), können aber auch z. B. durch systemische Autoimmunerkrankungen oder spinale Tumoren bedingt sein. Ausgehend von einer Kasuistik geben wir eine Literaturübersicht über Patienten mit langstreckiger Myelitis, die zum Ausschluss einer Neoplasie spinal biopsiert und erst später positiv auf AQP4-AK getestet wurden. Wir stellen wichtige Differenzialdiagnosen langstreckiger Myelopathien und entsprechende zielführende diagnostische Maßnahmen dar mit Hinblick auf den Stellenwert der AQP4-AK-Testung.

Neuromyelitis optica und Aquaporin-4-Antikörper

Die Neuromyelitis optica (NMO), nach dem Erstbeschreiber auch als Devic-Syndrom bezeichnet [4, 13], ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) mit primärem Befall der Sehnerven und des Rückenmarks [21, 30, 36]. Klinisch stehen rezidivierende uni- oder bilaterale Optikusneuritiden (ON) und langstreckige extensive transverse Myelitiden (LETM) mit einer typischen Längsausdehnung in der Magnetresonanztomo-

graphie (MRT) von ≥ 3 vertebralen Segmenten im Vordergrund [25, 31]. Für die NMO und ihre assoziierten Spektrumerkrankungen (s. u.; [1, 37]) wurde vor wenigen Jahren ein hochspezifischer Immunglobulin-G(IgG)-Antikörper gegen den Aquaporin-4-Wasserkanal identifiziert, der sich überwiegend auf Astrozytenendfüßchen befindet. Dieser Antikörper differenziert die NMO von anderen entzündlichen Erkrankungen des ZNS, insbesondere der Multiplen Sklerose (MS; [12, 18, 21, 22]).

Diagnosekriterien der Neuromyelitis optica

Die Diagnose einer NMO kann nach den 2006 revidierten Kriterien relativ leicht gestellt werden, wenn die beiden Kardinalsymptome, eine Optikusneuritis und eine Myelitis, auftreten und mindestens 2 der 3 Nebenkriterien (1. Vorliegen eines kranialen MRT, das bei Erkrankungsbeginn nicht die Kriterien einer MS nach Paty erfüllt; 2. Nachweis von AQP4-AK; 3. LETM im spinalen MRT) erfüllt sind [38]. Erschwert ist die Diagnosestellung aber bei Patienten mit inkompletter oder atypischer Präsentation (vor allem bei isolierter Optikusneuritis, isolierter langstreckiger Myelitis und Hirnstammzerephalitis; siehe **Infobox 1**; [1, 15, 37]).

Differenzialdiagnosen langstreckiger Myelonläsionen

Eine LETM ist typisch, allerdings nicht pathognomonisch für die NMO und kann bei einer Vielzahl von Erkrankungen auftreten und verschiedene Pathologien bildmorphologisch imitieren. LETM treten in Einzelfällen bei Patienten mit MS [2, 24] oder im Rahmen systemischer Autoimmunerkrankungen wie dem Sjögren-Syndrom und dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) auf [7, 23]. Selten kommen LETM auch bei Patienten mit Antiphospholipidsyndrom (APS) [29], Morbus Behçet, Sarkoidose oder erregbedingt durch Herpesviren, Treponemen und Borrelien vor [32]. Wichtig sind neben typischen neuroinflammatorischen ZNS-Erkrankungen differenzialdiagnostisch auch paraneoplastische Syndrome (v. a. CV2/CRMP5-Syndrom; [11]) und intramedulläre Tumoren, insbesondere Ependymome und Astrozytome zu berücksichtigen, die LETM-Läsionen imitieren können [11, 14, 33]. Vasculäre Ursachen, die zu langstreckigen Myelonläsionen führen können, sind u. a. spinale durale arteriovenöse Fisteln und spinale Ischämien [14, 32]. Ausgedehnte spinale MRT-Auffälligkeiten können darüber hinaus durch Mangel an Vitamin B12 oder Kupfer und durch Zinkintoxikation [16, 17] verursacht werden. Außerdem können therapeutische Bestrahlungen

des Rachens, des Halses und mediastinaler oder thorakaler Tumoren noch Monate oder Jahre nach der Behandlung zu radiogen verursachten langstreckigen Myelopathien führen, die LETM ähneln können [14, 32].

Üblicherweise sollten die Krankheitsanamnese, die klinische Präsentation, Sero- und Liquorparameter (insbesondere die AQP4-AK-Testung) und die MRT-Bildgebung bei unklaren langstreckigen spinalen Prozessen ätiologisch wegweisend sein [21, 25, 31, 36]. Zur differenzialdiagnostischen Abklärung einer langstreckigen Myelonläsion empfiehlt sich neben der spinalen MRT-Bildgebung [33], die wenigstens sagittale und axiale T2-gewichtete Spinechosequenzen und T1-gewichtete Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe umfassen sollte, auch die Durchführung einer MRT des Schädels mit Kontrastmittel. Bei entsprechendem Verdacht sollte eine Computertomographie (CT) von Thorax und Abdomen (ggf. eine Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie, FDG-PET) zum Ausschluss eines zugrunde liegenden Malignoms, einer Lymphadenopathie bei Sarkoidose oder einer Aortenpathologie als Ursache einer spinalen Ischämie ergänzend durchgeführt werden. Laborchemisch ist die Bestimmung der AQP4-AK, der antinukleären AK (ANA), des Rheumafaktors, der AK gegen Doppelstrang-DNA (Anti-dsDNA-AK), der Antiphospholipid-AK, des „angiotensin converting enzyme“ (ACE), des löslichen Interleukin-2-Rezeptors, der AK gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA-AK), der zytoplasmatischen und perinukleären antineutrophilen zytoplasmatischen AK (c/pANCA), der antineuronalen Antikörper, von Kupfer und Zöroluplasmin, Zink sowie von Vitamin B12, Methylmalonsäure und Holotranskobalamin indiziert. Darüber hinaus ist eine virale (Herpes simplex, Varizella Zoster, Zytomegalie, Epstein-Barr, HIV [humanes Immundefizienzvirus], HTLV-1 [humanes T-lymphotropes Virus 1]) und bakteriologische (*Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Borrelia burgdorferi*, Mykoplasmen) Erregerdiagnostik sinnvoll.

Im Liquor empfiehlt sich neben den Routineparametern wie Zellzahl, Zytolo-

Nervenarzt 2014 · 85:1298–1303 DOI 10.1007/s00115-014-4137-0
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

M. Ringelstein · O. Aktas · J. Harmel · D. Prayer · S. Jarius · B. Wildemann · H.-P. Hartung · S. Salhofer-Polanyi · F. Leutmezer · P.S. Rommer

Biopsie bei tumorverdächtiger spinaler Raumforderung: Fallstrick Neuromyelitis optica

Zusammenfassung

Hintergrund. Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) sind klinisch durch rezidivierende Optikusneuritiden (ON) und langstreckige extensive transverse Myelitiden (LETM) sowie serologisch durch den spezifischen Aquaporin-4-Antikörper (AQP4-AK) charakterisiert. LETM sind aber nicht pathognomonisch für NMOSD, sondern können auch gesondert im Rahmen systemischer Autoimmunerkrankungen auftreten oder spinale Tumoren imitieren.

Ziel der Arbeit und Methoden. Wir beschreiben hier eine Patientin mit einem subakuten spinalen Syndrom und Nachweis einer langstreckigen spinalen Läsion in der MRT. Bei unauffälligem Liquorbefund und nur unspezifisch veränderter kranialer MRT erfolgte zum Ausschluss einer Neoplasie eine spinale Biopsie, die entzündlich-demyelinisierende Veränderungen zeigte. Zusätzlich wurde nach mehreren Thrombosen der Extremitäten und wiederholtem Nachweis von Antiphospholipid-AK ein Antiphospholipidsyndrom (APS) diagnostiziert. Erst später erfolgte eine AQP4-AK-Testung, die positiv ausfiel. Wir stellen hier die relevanten Differenzialdiagno-

sen der LETM dar, geben eine Literaturübersicht über weitere Fälle spinaler Biopsien von NMOSD-Patienten und erläutern den Nutzen der AQP4-AK-Testung in der Differenzialdiagnostik langstreckiger Myelonläsionen.

Ergebnis und Diskussion. Angesichts möglicher perioperativer Komplikationen ist eine AQP4-AK-Testung zur diagnostischen Abklärung einer langstreckigen Myelonformation vor einer diagnostischen spinalen Biopsie obligat, unter Umständen auch mit unterschiedlichen Testverfahren. Eine Assoziation zwischen NMO und APS wurde in der Vergangenheit erst selten beschrieben, jedoch sollte bei allen Patienten mit APS und NMOSD-typischen Symptomen (langstreckige Myelitis, Optikusneuritis, Hirnstammzerephalitis) eine AQP4-AK-Testung erfolgen.

Schlüsselwörter

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung · Langstreckige transverse Myelitis · Aquaporin-4-Antikörper · Rückenmarksbiopsie · Antiphospholipidsyndrom

Contribution of spinal cord biopsy to the differential diagnosis of longitudinal extensive transverse myelitis

Summary

Background. Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are characterized by recurrent optic neuritis (ON) and longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) as well as the serological detection of antibodies to aquaporin-4 (AQP4-ab). However, longitudinal extensive spinal cord lesions are not pathognomonic for NMOSD as they can also occur in systemic autoimmune diseases or mimic spinal cord tumors.

Objectives/methods. We report a female patient who initially presented with a subacute spinal syndrome and a longitudinal spinal cord lesion on magnetic resonance imaging (MRI). As the brain MRI showed only unspecific white matter lesions and the cerebrospinal fluid was normal, a spinal cord biopsy was performed to exclude malignancies and revealed inflammatory demyelinating changes. In addition, after several deep vein thromboses and the detection of antiphospholipid antibodies, an antiphospholipid syndrome (APS) was diagnosed. Many years after the spinal cord biopsy, AQP4-ab were tested and found to be positive. We discuss the im-

portant differential diagnoses of LETM, give an overview of previously reported NMOSD cases in which a spinal cord biopsy was performed and highlight the crucial role of AQP4-ab testing for the differential diagnosis of longitudinal spinal cord lesions.

Results/conclusions. Considering possible sequelae of spinal biopsy procedures, testing for AQP4-ab is mandatory in patients with unclear longitudinally extensive spinal cord lesions and should be performed preoperatively in all cases. In light of the heterogeneity of available assays, different detection methods should be used in doubtful cases. The relationship between NMO and APS needs further clarification; however, AQP4 IgG testing is recommended in patients presenting with APS and myelitis, optic neuritis or brainstem encephalitis.

Keywords

Neuromyelitis optica spectrum disorder · Longitudinally extensive transverse myelitis · Aquaporin-4 antibody · Spinal cord biopsy · Antiphospholipid syndrome

Tab. 1 Laboruntersuchungen für die Differenzialdiagnostik langstreckiger Myelonläsionen. (Mod. nach [32])

Differenzialdiagnose	Wegweisende Laborparameter ^a
Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD)	Aquaporin-4 (AQP4)-AK, Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG)-AK
Multiple Sklerose	Isolierte oligoklonale Banden und positive MRZ-Reaktion (AK gegen Masern, Röteln und Varizella-Zoster-Viren) im Liquor
Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)	MOG-AK
Systemischer Lupus erythematodes (SLE)	Antinukleäre AK (ANA), Doppelstrang-DNA (Anti-dsDNA-AK)-AK, Anti-Sm (Spliceosomen)-AK, Antiphospholipid-AK, Blutbild, Coombs-Test bei Anämie, Protein-/Zylindrurie, Anti-U1RNP-AK bei Verdacht auf Sharp-Syndrom
Sjögren-Syndrom	Antinukleäre AK (ANA), Anti-SSA/Ro- und Anti-SSB/La-AK, AK gegen Speicheldrüsenausführungsgangepithel
Sarkoidose	„Angiotensin converting enzyme“ (ACE), löslicher Interleukin-2-Rezeptor
Virale Ursache	Z. B. Herpes simplex, Varizella Zoster, Zytomegalie, Epstein-Barr, HIV, HTLV-1 im Serum und Liquor
Bakterielle Ursache	Z. B. <i>Treponema pallidum</i> , <i>Mycobacterium bovis/tuberculosis</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> im Serum und Liquor, Mykoplasmen
Parasitäre Ursache	Z. B. Schistosomen
B-Zell-Lymphom	Liquorzytologie, durchflusszytometrische Analyse von Liquorzellen
Paraneoplastische Ursache	Antineuronale AK, u. a. gegen „collapsin response mediator protein-5“ (CRMP-5/CV2), Amphiphysin, Glutamatdecarboxylase (GAD)
Metabolische Syndrome	Kupfer, Zöroloplasmin, Zink, Vitamin B12, Methylmalonsäure, Holotranskobalamin, Intrinsic-Faktor, Parietalzell-AK

^aAK Antikörper, DNA Desoxyribonukleinsäure. Die Parameter beziehen sich auf den Nachweis im Serum, sofern nicht anders angegeben.

gie, Gesamteiweiß, Laktat, Glukose und Albuminquotient, die Bestimmung des Reiber-Diagramms, oligoklonaler Banden (OKB), der MRZ-Reaktion (intrathekale Synthese von Antikörpern gegen Masern, Röteln und Varizella-Zoster-Viren) sowie o. g. Erregerdiagnostik (■ Tab. 1, [6, 8, 14, 32]). Sollte diese Abklärung keine abschließende Diagnose erlauben, ist in Einzelfällen vor dem Hintergrund potenzieller perioperativer Komplikationen eine spinale Biopsie zum Ausschluss maligner Erkrankungen sicherlich indiziert.

Hier beschreiben wir eine Patientin mit APS, bei der aufgrund einer unklaren langstreckigen zervikalen Myelonläsion zum Ausschluss eines Tumors eine spinale Biopsie durchgeführt und erst mit mehrjähriger Latenz eine AQP4-AK-positive NMO diagnostiziert wurde. Gleichzeitig geben wir einen Überblick über ähnlich gelagerte Einzelfallberichte und Fallserien in der aktuellen Literatur. Die Datenerhebung wurde mit Zustimmung der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklara-

tion von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von der beteiligten Patientin liegt eine Einverständniserklärung vor.

Fallbericht

Eine damals 40-jährige kaukasische Patientin stellte sich im November 1998 mit einer subakut aufgetretenen rechtsbetonten Tetraparese (Kraftgrad 4/5) und einem sensiblen (Hemi-)Querschnitt ab Höhe zervikal (C) 4 abwärts in einer neurologischen Klinik vor. Bei MRT-morphologischem Nachweis einer langstreckigen zervikalen Myelonläsion auf Höhe der Halswirbelkörper (HWK) 1 bis 4 mit fokaler Kontrastmittelaufnahme zeigten die initiale und nachfolgende kraniale MRT-Aufnahmen bis 2009 lediglich einzelne unspezifische Läsionen (■ Abb. 1); sämtliche Liquorparameter waren unauffällig, insbesondere fanden sich keine liquorspezifischen oligoklonalen Banden.

Da eine hochdosierte Steroidtherapie auch nach mehreren Wochen zu keiner zufriedenstellenden klinischen Sym-

ptombesserung geführt hatte, erfolgte im Februar 1999 zum Ausschluss eines Malignoms eine spinale Biopsie auf Höhe HWK 4. Die Biopsie verlief komplikationslos und zeigte „entzündlich-demyelinisierende Veränderungen als Hinweis auf eine Erkrankung aus dem MS-Formenkreis“. Unter der daraufhin begonnenen Therapie mit Cyclophosphamid traten in den Folgejahren insgesamt 3 bilaterale Optikusneuritiden sowie tiefe Venenthrombosen im linken Arm (1999) sowie im linken Bein (2001) auf.

Nach wiederholtem laborchemischem Nachweis von Antiphospholipid-AK wurde daraufhin ein Antiphospholipidsyndrom (APS) diagnostiziert und eine orale Antikoagulation begonnen. Aufgrund von Hautveränderungen vermutete man nun eine SLE-Variante als Ursache der initialen LETM und stellte die immun-suppressive Medikation nach rheumatologischer Vorgabe im Jahr 2004 auf Mycophenolat Mofetil um. Im Jahr 2009 erfolgte erstmals eine Testung auf AQP4-AK (zellbasierter Assay [9]), die positiv ausfiel, und somit die Diagnose einer seropositiven NMO sicherte. Nach einem weiteren spinalen Schub im Jahre 2011 erfolgte die Therapieumstellung auf Rituximab, worunter es im Jahr 2012 allerdings zu einem weiteren Schub kam.

Diskussion

Wir beschreiben hier eine Patientin mit einem Antiphospholipidsyndrom und einer LETM als Erstmanifestation einer erst 11 Jahre später diagnostizierten AQP4-AK-seropositiven NMO, die initial zum Ausschluss einer spinalen Neoplasie einer Biopsie des Zervikalmarks unterzogen wurde. Die histopathologische Abklärung erbrachte keinen Anhalt für eine Neoplasie, zeigte jedoch eine damals als unspezifisch gewertete entzündlich-demyelinisierende Gewebeeränderung. Sicherlich steht die neuropathologische Aufarbeitung einer Biopsie am Ende der diagnostischen Abklärung einer Raumforderung im ZNS, insbesondere bei Probenentnahmen aus taktisch delikaten Regionen wie entzündlich veränderten Rückenmarksgewebe. Grundsätzlich sind den Erkenntnissen der Literatur nach solche ZNS-Läsionen bei der NMO

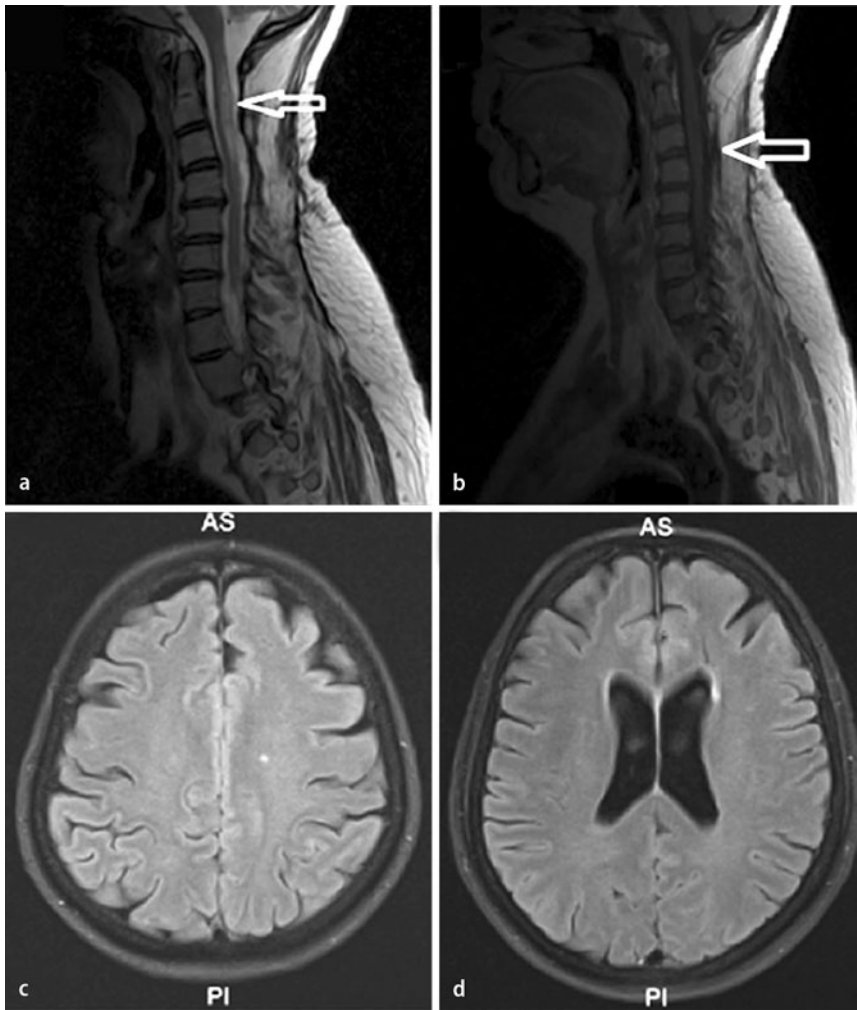


Abb. 1 ▲ **a** Langstreckige zervikale Myelitis von Höhe der Halswirbelkörper (HWK) 1 bis 4 mit Myelonschwellung (Pfeil; T2-gewichtete MRT-Sequenz, aus 2003). Bandscheibenprolaps auf Höhe HWK 5/6. **b** Postinterventionelle spinale MRT (T1-gewichtet mit Kontrastmittel) mit marginaler meningealer Gadoliniumaufnahme auf Höhe HWK 3 und 4 (Pfeil) nach diagnostischer spinaler Biopsie. (Aus dem Jahr 1999). **c, d** T2-gewichtete zerebrale MRT-Bilder, die einzelne unspezifische, nicht-MS-typische Läsionen zeigen. (Aus dem Jahr 2009)

charakterisiert durch stark alterierte, nekrotisch anmutende Läsionen mit perivaskulären Antikörper- und Komplementablagerungen, Axonverluste und den Nachweis einer charakteristischerweise von eosinophilen Granulozyten geprägten Entzündungsreaktion. Typischerweise ist ein partieller oder auch kompletter Unter- gang von AQP4- bzw. GFAP („glial fibrillary acidic protein“) -positiven Astrozyten nachweisbar. Die Astrozytenschädigung ist dabei häufig ausgeprägter als die Entmarkung bzw. die Oligodendrozytenschädigung [19, 20, 27]. In unserem Fall zeigten sich histopathologisch unspezifische entzündlich-demyelinisierende Veränderungen; Spezialfärbungen wie AQP4-Färbungen erfolgten zum Zeitpunkt der

Biopsie (1999 und somit vor Entdeckung von AQP4 als Zielantigen bei der NMO) nicht, und eine histopathologische Wiederaufbereitung des Gewebes war aktuell nicht mehr möglich.

Kürzlich konnten wir bereits in einer retrospektiven Analyse eines großen Kollektivs von insgesamt 175 NMOSD-Patienten [10], die im NEMOS-Netzwerk dokumentiert wurden (siehe <http://www.nemos-net.de>), 7 Patientinnen identifizieren, bei denen ebenfalls im Rahmen einer langstreckigen Myelonläsion eine spinale Biopsie zum Ausschluss von Neoplasien durchgeführt wurde [26]. In allen Fällen erfolgten auch hier AQP4-AK-Untersuchungen erst postoperativ und sie waren sämtlich positiv. Bemerkenswerterweise

konnte die ursprüngliche histopathologische Routineaufarbeitung zwar in 6 der 7 Fälle ein Malignom ausschließen, aber nicht die Diagnose einer NMO nahelegen. Auch die retrospektive Reevaluation von 4 dieser Biopsate zeigte nur vereinzelte charakteristische NMO-Merkmale [26]. Dies bestätigt, dass typische histopathologische Auffälligkeiten abhängig vom Krankheitsstadium und der Lokalisation der Probenentnahme nur limitiert nachweisbar sind [19, 20, 27]. Am ehesten aufgrund der meist zentralen Lage der NMO-Myeliden erlitten 5 von 7 Patientinnen des von uns beschriebenen Kollektivs z. T. schwere postoperative Komplikationen wie epidurale spinale Blutungen, ein chronisches Liquorleck und transiente posttraumatische Para- oder Tetraparesen mit bleibender Behinderung und Rollstuhlabhängigkeit von zwei Patientinnen [26].

Einen ähnlichen Einzelfall berichteten Habek und Kollegen, die eine LETM-Patientin mit im Verlauf diagnostizierter AQP4-AK-positiver NMOSD u. a. aufgrund wiederkehrender unklarer Zervikalmarkprozesse mit fehlender Steroidresponsivität spinal biopsierten [5]. Postoperative Komplikationen traten nicht auf, die AQP4-AK-Testung erfolgte erst nach durchgeführter spinaler Biopsie. Die gleiche Arbeitsgruppe hatte bereits 2006 über eine Patientin mit Myasthenia gravis berichtet, die trotz mehrmaliger vorausgegangener ON und unauffälligem kranialem MRT zur diagnostischen Einordnung einer langstreckigen Myelonläsion spinal biopsiert und erst später als seropositive NMO identifiziert wurde (Fall-Nr. 4 in [3]). Zu berücksichtigen ist, dass die AQP4-AK-Bestimmung erst seit etwa 2006 verfügbar ist [18] und in einigen der genannten Fälle zum Zeitpunkt der Biopsie noch nicht möglich war.

Schließlich wurden erst kürzlich zwei weitere Patientinnen mit AQP4-AK-positiver LETM publiziert, die ebenfalls in der Akutphase einer Myelitis spinal biopsiert wurden, deren histopathologische Befunde aber relevant divergierten [28]. Eine der Patientinnen wies die typischen Befunde aktiver NMO-Läsionen mit deutlicher Komplementaktivierung und Nachweis perivaskulärer Infiltrate von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten sowie Lymphozyten auf. Der zweite

Infobox 1 Häufige und seltenere klinische Manifestationen einer NMO bzw. NMO-Spektrum-Erkrankung

Häufige Manifestationen:

- Optikusneuritis
- Langstreckige Myelitis (über mindestens 3 Wirbelsegmente)

Seltenere Manifestation:

- Hirnstammsyndrome, v. a.
 - Unstillbares Erbrechen oder Schluckauf mit Area-postrema-Läsion im MRT
 - Akutes diencephales Syndrom (Narkolepsie/Hypersomnolenz, Anorexie, Hypothermie, Diabetes insipidus) mit Diencephalonläsion im MRT
 - Andere akute Hirnstammsyndrome (z. B. Okulomotorik, Pyramidenbahn, Hörbahn, Ataxie) mit periependymaler MRT-Läsion
- Möglicherweise posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)

NMO Neuromyelitis optica

Fall hingegen zeigte Befunde chronischer NMOSD-Läsionen in Post-mortem-Gewebe mit zystischen Veränderungen, Gefäßwandverdickungen und -hyalinisierung sowie bindegewebiger Astroglieose [28]. Dies unterstreicht die oben bereits angesprochene Abhängigkeit der Biopsieergebnisse sowohl vom Stadium der Erkrankung als auch vom Stadium und der Lokalisation der einzelnen Läsion [19, 20, 27].

Zusammenfassend soll diese Kasuistik und die Übersicht über die vormals berichteten insgesamt 11 weiteren Fälle [3, 5, 26, 28], bei denen es sich bemerkenswerterweise ausschließlich um Patientinnen handelt, zum einen die differenzialdiagnostische Bandbreite langstreckiger Myelonläsionen und der entsprechend zielführenden Diagnostik ins Gedächtnis rufen (■ **Tab. 1**, [14, 32]). Zum anderen muss aufgrund der Seltenheit und auch der Vielfältigkeit der Klinik der NMO und ihrer Spektrumkrankungen (siehe ■ **Infobox 1**) auf die Relevanz der AQP4-AK-Testung bei der Abklärung einer langstreckigen Myelonläsion, insbesondere einer unklaren tumorverdächtigen Myelonformation hingewiesen werden. Aufgrund der Heterogenität der verfügbaren AQP4-AK-Testverfahren mit Sensitivitäten

von ca. 50–80% bei sehr hoher Spezifität [9, 35], sollten vor dem Hintergrund möglicher (falsch-)negativer AQP4-AK-Testbefunde im Zweifel mindestens 2 Testverfahren angewandt werden. Der hier verwendete zellbasierte Assay zeigte in einer Studie Sensitivitäten zwischen 70% (für NMOSD) und 78% (für definitive NMO) bei einer Spezifität von 100% [9, 10]. Eine spinale Biopsie stellt eine wichtige diagnostische Säule in der Abklärung unklarer Myelopathien dar, ist aber in Anbetracht schwerer möglicher Komplikationen den Einzelfällen vorzubehalten, bei denen sämtliche bildmorphologische Befunde sowie Sero- und Liquorparameter nicht diagnostisch wegweisend sind.

Ebenfalls bemerkenswert ist das hier gleichzeitige Auftreten einer NMO und eines APS. Während ein überlappendes Auftreten von NMOSD mit SLE oder dem Sjögren-Syndrom vielfach beschrieben wurde [7, 23, 34], sind nur vereinzelte Fälle von NMOSD und APS bekannt [29]. Auch wenn systematische Untersuchungen zur Häufigkeit dieser Assoziation bislang nicht vorliegen und ursächliche Zusammenhänge nicht gezeigt wurden, sind ähnliche, bei einzelnen Patienten möglicherweise gemeinsame pathogenetische Immunprozesse naheliegend. Dementsprechend umfassen therapeutische Ansätze (selektive) immunsuppressive Strategien wie eine B-Zell-Depletion, wie sie auch bei rheumatologischen Erkrankungen üblich sind [31].

Fazit für die Praxis

- Charakteristika der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen sind (meist rezidivierende) longitudinale extensive transverse Myelitiden (LETM) und Optikusneuritiden mit oder ohne Hirnstambeteiligung sowie (in bis zu 80% der Fälle) der Nachweis von Aquaporin-4-Antikörpern (AQP4-AK) im Serum.
- Langstreckige Myelonformationen kommen jedoch auch im Rahmen systemischer Autoimmunerkrankungen sowie von Infektionen, metabolischen und vaskulären Erkrankungen vor; LETM-Läsionen können zudem intramedullären Tumoren ähneln.

- Diagnostische Biopsien langstreckiger Myelonläsionen sind bei ansonsten inkonklusiver Zusatzdiagnostik aufgrund potenzieller perioperativer Nebenwirkungen Einzelfällen vorzubehalten und sollten nach Möglichkeit nur nach vorheriger AQP4-AK-Testung erfolgen.
- Aufgrund verschiedener AQP4-AK-Assays mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität sowie aufgrund von Titterschwankungen im Verlauf und unter Steroid- oder immunsuppressiver Therapie ist eine Mehrfachtestung sinnvoll.
- Der Zusammenhang zwischen dem Antiphospholipidsyndrom (APS) und der NMO ist bislang unklar; eine AQP4-AK-Testung ist bei APS-Patienten mit Symptomen, die mit einer NMOSD vereinbar sind, indiziert.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. O. Aktas

Neurologische Klinik, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
orhan.aktas@hhu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Ringelstein erhielt Redner- und Beraterhonorare von Novartis sowie Reisekostenerstattungen von Bayer Schering und Biogen Idec. O. Aktas erhielt Fördergelder von der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG), vom europäischen Eugène Devic Netzwerk (EU-FP7), vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und der Schauler Stiftung sowie Rednerhonorare von Novartis, Bayer Schering, Teva, Biogen Idec. Er besitzt Patente und erhielt Reisekostenerstattungen von Novartis, Bayer Schering und Merck Serono. J. Harmel erhielt Reisekostenerstattungen von Merck Serono. D. Prayer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. S. Jarius erhielt Unterstützung durch ein Stipendium des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis und erhielt Reisekostenunterstützung durch die Guthy Jackson Foundation. B. Wildemann war als wissenschaftliche Beraterin für Novartis und Biogen Idec tätig, erhielt Reisekostenerstattungen und Rednerhonorare von Biogen Idec, Bayer Schering, Merck Serono, Teva und Genzyme und erhielt Fördergelder von Bayer Schering, Merck Serono, Biotest Pharmaceuticals und Teva sowie vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). H.-P. Hartung erhielt Fördergelder von der Walter und Ilse Rose Stiftung, vom europäischen Eugène Devic Netzwerk (EU-FP7) und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) sowie Beraterhonorare von Bayer Health Care, Biogen Idec, Genzyme, Novartis, Teva, Sanofi Aventis, Hoffman

La Roche und besitzt Patente. S. Salhofer-Polyani gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. F. Leutmezer erhielt Fördergelder vom Österreichischen Bundesministerium für Wissenschaft, Forschung und Wirtschaft, Biogen-Idec Austria, Novartis Austria und Fonds zur Förderung von Wissenschaft und Forschung, Rednerhonorare von Bayer Schering, Biogen Idec, Genzyme, Merck Serono, Novartis und Teva sowie Reisekosten-erstattungen von Biogen Idec, Merck Serono, Novartis und Teva. P.S. Rommer ist Angestellter von Novartis.

Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Literatur

- Aktas O, Hartung HP (2009) Neuromyelitis and more: the unfolding spectrum of aquaporin 4-related neurological diseases. *J Neurol* 256:1906–1908
- Bot JC, Barkhof F, Polman CH et al (2004) Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology* 62:226–233
- Brinar M, Rados M, Habek M et al (2006) Enlargement of the spinal cord: inflammation or neoplasm? *Clin Neurol Neurosurg* 108:284–289
- Devic E (1894) Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. *Bull Méd* 8:1033–1034
- Habek M, Adamec I, Brinar VV (2011) Spinal cord tumor versus transverse myelitis. *Spine J* 11:1143–1145
- Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R et al (2008) Polyspecific, antiviral immune response distinguishes multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:1134–1136
- Jarius S, Jacobi C, Seze J de et al (2011) Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin-4 in neurological patients with rheumatic disorders. *Mult Scler* 17:1067–1073
- Jarius S, Paul F, Franciotta D et al (2011) Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci* 306:82–90
- Jarius S, Probst C, Borowski K et al (2010) Standardized method for the detection of antibodies to aquaporin-4 based on a highly sensitive immunofluorescence assay employing recombinant target antigen. *J Neurol Sci* 291:52–56
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al (2012) Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 9:14
- Jarius S, Wandinger KP, Borowski K et al (2012) Antibodies to CV2/CRMP5 in neuromyelitis optica-like disease: case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 114:331–335
- Jarius S, Wildemann B (2013) Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol* 23:661–683
- Jarius S, Wildemann B (2013) The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation* 10:8
- Kitley JL, Leite MI, George JS et al (2012) The differential diagnosis of longitudinally extensive transverse myelitis. *Mult Scler* 18:271–285
- Kremer L, Mealy M, Jacob A et al (2013) Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler* [Epub ahead of print]
- Kumar N, Ahlskog JE (2004) Myelopolyneuropathy due to copper deficiency or zinc excess? *Arch Neurol* 61:604–605
- Kumar N, Gross JB Jr, Ahlskog JE (2004) Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology* 63:33–39
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ et al (2005) IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 202:473–477
- Lucchinetti CF, Mandler RN, McGovern D et al (2002) A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 125:1450–1461
- Misu T, Fujihara K, Kakita A et al (2007) Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 130:1224–1234
- Papadopoulos MC, Verkman AS (2012) Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 11:535–544
- Paul F, Jarius S, Aktas O et al (2007) Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Med* 4:e133
- Pittock SJ, Lennon VA, Seze J de et al (2008) Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 65:78–83
- Qiu W, Wu JS, Zhang MN et al (2010) Longitudinally extensive myelopathy in Caucasians: a West Australian study of 26 cases from the Perth Demyelinating Diseases Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:209–212
- Ringelstein M, Lanzman R, Aktas O (2010) Neuromyelitis optica – Diagnostik und Therapie. *Neurol Psychiatr* 2:41–49
- Ringelstein M, Metz I, Ruprecht K et al (2013) Contribution of spinal cord biopsy to diagnosis of aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* [Epub ahead of print]
- Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA et al (2007) Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 130:1194–1205
- Sato DK, Misu T, Rocha CF et al (2014) Aquaporin-4 antibody-positive myelitis initially biopsied for suspected spinal cord tumors: diagnostic considerations. *Mult Scler* 20:621–626
- Squatrito D, Colagrande S, Emmi L (2010) Devic's syndrome and primary APS: a new immunological overlap. *Lupus* 19:1337–1339
- Trebst C, Berthele A, Jarius S et al (2011) Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. Consensus recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group. *Nervenarzt* 82:768–777
- Trebst C, Jarius S, Berthele A et al (2014) Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 261:1–16
- Trebst C, Raab P, Voss EV et al (2011) Longitudinal extensive transverse myelitis – it's not all neuromyelitis optica. *Nat Rev Neurol* 7:688–698
- Tsivgoulis G, Kontokostas S, Boviatsis E et al (2014) Teaching neuroimages: neuromyelitis optica misdiagnosed as spinal cord tumor. *Neurology* 82:e33
- Wandinger KP, Stangel M, Witte T et al (2010) Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 62:1198–1200
- Waters PJ, McKeon A, Leite MI et al (2012) Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* 78:665–671
- Wildemann B, Jarius S, Paul F (2013) Neuromyelitis optica. *Nervenarzt* 84:436–441
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al (2007) The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 6:805–815
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al (2006) Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66:1485–1489