

GFAP-astrocytopati – ovanlig och nyupptäckt form av encefalomyelit

SVENSKT FALL TALAR FÖR NYTTAN AV GFAP SOM BIOMARKÖR VID NEUROINFLAMMATION MED ENCEFALOMYELITSYMTOM

João Fernandes, specialistläkare, neuro- och rehabiliteringskliniken, Norra Älvsborgs läns sjukhus, Trollhättan
 ● joao.fernandes@vregion.se

Daniel Jons, överläkare, neurolog-kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

GFAP-astrocytopati är en autoimmun sjukdom som kan orsaka encefalit och/eller långsträckt myelit. Den kliniska bilden har ett subakut förlopp som kännetecknas av huvudvärk, minnessvårigheter, konfusion, lätt till måttlig pares och känselstörning [1]. Epileptiska anfall, psykiska symtom, optikusneurit och autonom dysfunktion kan också förekomma [2, 3]. IgG-antikroppar riktade mot gliafibrillärt surt protein (GFAP), en strukturell komponent av astrocyternas cytoskelett, utgör en sjukdomsmarkör. De huvudsakliga differentialdiagnoserna är andra neuroinflammatoriska tillstånd som kan orsaka myelit, i första hand neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD). Tillståndet beskrevs första gången 2016 [4] och vad vi känner till är det här den första fallbeskrivningen av GFAP-astrocytopati i Sverige.

FALLBESKRIVNING

En 50-årig kvinna med hypotyreos och mångårig anorexi sökte akutmottagningen på grund av feber, frossa, huvudvärk och nacksmärta som strålade ner längs ryggen till sakrumområdet. Symtomen hade debuterat 8 dagar tidigare, och patienten hade haft 3 synkopepisoder i samband med uppresning.

Vid neurologisk undersökning konstaterades att patienten var desorienterad i tid och i rum, uppvisade kraftig hyperreflexi i de övre extremiteterna samt hade en perifer facialispares och abducenspares på vänster sida.

Patienten blev inlagd för fortsatt utredning. Vitala parametrar var hela tiden normala. Blåsskanning visade kraftig urinretention, och patienten fick urinkateter. Hon hade feber, upp mot 40 °C, och frossa. Laboriemässigt var CRP, LPK, sänka samt övriga rutinprov normala. PCR-test för covid-19, influensa och RS-infektion var negativa. Blododling visade ingen växt av mikroorganismer. Lungröntgen och DT hjärna var normala. Lumbalpunktion visade en kraftig cellstegring och blod-hjärnbarriärskada ($310 \times 10^6/l$ lymfocyter, $29 \times 10^6/l$ monocyter och 1 100 mg/l albumin). Proven väckte initialt misstanke om viral meningit, och patienten fick behandling med doxycyklin och aciklovir. När man sedan fick svar på snabb-PCR-test för neurotrofa virus och borreliaserologier från likvor visade dessa dock inga patologiska agens eller antikroppar mot borrelia.

Då patienten inte förbättrades utförde man en förnyad lumbalpunktion med bredare analyser som visade fortsatt kraftig pleocytos och högt albumin ($362 \times 10^6/l$ lymfocyter, $28 \times 10^6/l$ monocyter och 900

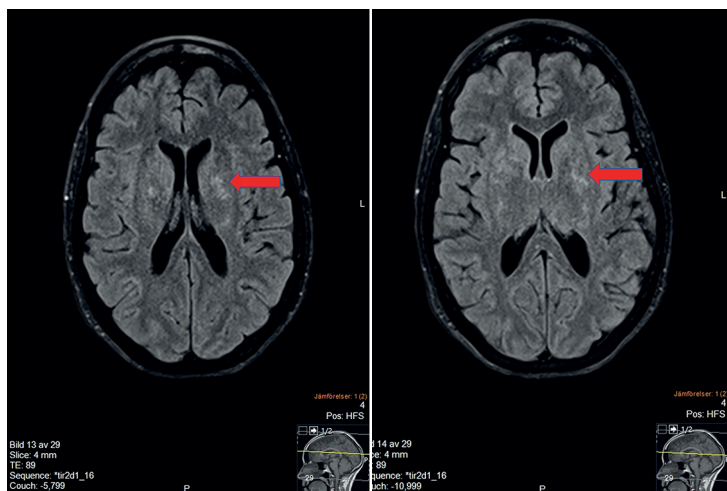
mg/l albumin). PCR-test för neurotrofa virus var fortsatt negativt, liksom test för hiv, syfilis, tularemi, toxoplasma, TBE-serologi samt kryptokockantigen. Likvorodling visade ingen växt av mikroorganismer.

EEG visade tecken till generell encefalopati. MR hjärna visade, i basala ganglieområdet, högsignalerande förändringar som sträckte sig i ett perivaskulärt mönster (Figur 1, 2). Man kompletterade även med MR av ryggmärgen, som visade mycket utbredda fläckiga förändringar utan expansiv karaktär omfattande nästan hela medulla (Figur 3).

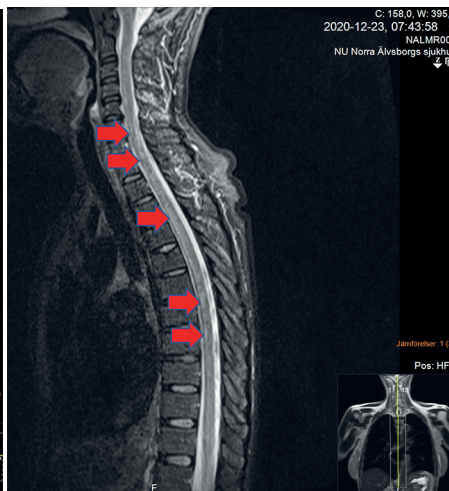
Patientens symtom var under denna tid oförändrade, och då genesen fortsatt var oklar så utfördes även en tredje lumbalpunktion som visade en viss minskning av, men fortsatt kraftig, pleocytos ($117 \times 10^6/l$ lymfocyter, $8 \times 10^6/l$ monocyter och 1000 mg/l albumin). Antikroppar avseende paraneoplastisk och autoimmun encefalit var negativa i serum och i likvor (CV2, amfifysin, Ma2/Ta, GAD, Tr, SOX1, Zic4, Anti-NMDA, Lgl1, CASPR2, GABA-B, AMPA 1/2, DPPX, Hu, Ri, Yo, PCA2). Akvaporin-4-antikroppar och antikroppar mot MOG (myelinoligodendrocytglykoprotein) var också negativa i serum och likvor. Likvorcytologi visade fynd förenliga med genomgången encefalit/myelit. FACS (fluorescence activated cell sorting)-analys av likvor påvisade inget tecken till lymfom. Förhöjt värde av kemokinen CXCL13 konstaterades (94 ng/l; referensvärde <7,8 ng/l), talande för neuroinflammation. Likvoreflores påvisade inga oligoklonala band. CD4/CD8-kvoten i likvor var normal och inte förenlig med neurosarkoidos. Parenkymskademarkörer visade dock ett kraftigt stegrat GFAP-värde, 67 000 ng/l (refe-

HUVUDBUDSKAP

- De senaste åren har flera, tidigare okända, autoimmuna tillstånd som drabbar det centrala nervsystemet beskrivits.
- Antikroppar mot GFAP har identifierats i en ny form av encefalomyelit vars kliniska fenotyp skiljer sig från neuromyelitis optica-spektrumtillstånd.
- Den kliniska bilden inkluderar huvudvärk, encefalopati, optikusneurit och myelit.
- Gliafibrillärt surt protein (GFAP) är en strukturell komponent av astrocyternas cytoskelett.
- Hög koncentration av GFAP i likvor samt specifika antikroppar riktade mot GFAP talar för astrocytopati.
- Prognosen är god med immunsuppressiv behandling.



Figur 1 och 2. Högsignalförändringar som sträcker sig ut i ett perivaskulärt mönster.



Figur 3. Fläckiga intramedullära förändringar som omfattar hela medulla.

rensvärde <750 ng/l) samt förhöjda värden av T-Tau, 1080 ng/l (referensvärde <409 ng/l) och neurofilament (NFL) 7610 ng/l (referensvärde <890 ng/l).

Då patienten hade en anmärkningsvärt hög nivå av GFAP i likvor samt suspekta inflammatoriska förändringar i ryggmärgen vid MR misstänktes i första hand diagnosen GFAP-astrocytopati. Behandling med intravenös metylprednisolon (Solu-Medrol) inleddes, 1 g per dag i 3 dagar, och patienten förbättrades med avseende på de kognitiva symtomen. Förekomst av antikroppar riktade mot GFAP-molekylen kunde påvisas i likvor med en cellbaserad analys: indirekt immunfluorescens med GFAP-transfekterade celler (utförd av Wieslab Diagnostic Services). Terapin optimerades med tillägg av prednisolon 50 mg, som trappades ned med 10 mg per månad för att undvika recidiv. Då denna sjukdom ibland har beskrivits som paramalign genomgick patienten även en malignitetsutredning inklusive helkroppsp-PET utan att malignitetsmisstänkta förändringar kunde påvisas. Fyra månader efter insjuknandet kunde akvaporin 4-, MOG- och NMDA-antikroppar fortfarande inte identifieras vare sig i serum eller likvor. En månad efter vårdtillfället hade patienten fortsatt problem med hjärntrötthet, urinretention samt långsam tarmmotilitet. Dessa symptom förbättrades de efterföljande 8 månaderna. Uppföljande MR av hjärnan och ryggmärgen visade total regress av de inflammatoriska förändringarna.

DISKUSSION

2016 publicerades för första gången en studie som identifierade den antikropp som är involverad vid GFAP-astrocytopati [4]. Några månader senare publicerades den första studien med demografiska, kliniska och serologiska fynd hos 102 patienter med detta tillstånd [1].

GFAP är ett intermediärt filament i astrocyternas cytoskelett. Det kan mätas i likvor och ökar vid sönderfall av astrocyter till höga nivåer i likvor, korrelerande med astrocytopati [5].

Likvormönstret är i de flesta fall av inflammatorisk karaktär med kraftig lymfocytär pleocytos [2]. I studien av 102 patienter hade GFAP-antikroppar detekterats i likvor i 92 procent av fallen [1].

Den radiologiska bilden kännetecknas av perivaskulärt radierande kontrastuppladdning, utgående från ventriklarna eller cerebellum, vid MR med T1-viktade sekvenser. Kontrastuppladdningen kan även ses leptomeningealt eller i ependym [1]. Ökad signal kan också ses med FLAIR-sekvenser i de basala ganglierna, talamus, capsula interna eller hjärnstammen [3]. MR-bilden kan dock vara normal. MR av ryggmärgen kan uppvisa en varierande radiologisk fenotyp, från långsträckt ökad signal med T2-viktade sekvenser till fläckiga förändringar med T2- eller T1-sekvenser med kontrast [1].

Utredningen av icke-infektiösa myeliter kan vara svår och innehåller flera differentialdiagnoser.

Vid myelit orsakad av multipel skleros föreligger begränsade inflammatoriska lesioner i framför allt bakre delen av den cervikala och torakala ryggmärgen [6], vilka inte omfattar mer än två ryggkotor, och oligoklonala band förekommer hos ca 95 procent av patienterna [7]. Vid ett skov i multipel skleros brukar antal lymfocyter i likvor vara mindre än $50 \times 10^6/l$, med ökade nivåer av neurofilament men normala GFAP-nivåer i likvor.

NMOSD är den viktigaste differentialdiagnosen i detta fall. NMOSD är en astrocytopati som kan orsaka långsträckta myeliter och svåra optikusneuriter. Vid NMOSD föreligger ökade nivåer av neurofilament och GFAP i likvor, men oftast förekommer antikroppar mot akvaporin-4 [8]. Ca 85 procent av patienter med NMOSD har inga oligoklonala band [9].

En annan neuroinflammatorisk sjukdom som ingår bland differentialdiagnoserna är MOG-AD (MOG antibody-associated disease). Detta tillstånd orsakar oftast optikusneurit och myelit och kan även yttra sig som akut disseminerad encefalomyelit (ADEM). MOG-AD-associerad myelit kan ha både långsträckta eller korta lesioner, och sällan föreligger oligoklonala band [10]. Påvisande av antikroppar mot MOG krävs för diagnosen. För att komplicera saken ytterligare har studier visat att en del patienter som har GFAP-antikroppar och en klinisk bild förenlig med GFAP-astrocytopati även kan ha stegrade nivåer av akvaporin-4 eller NMDA-receptorantikroppar [1, 4]. Förloppet hos patienter med GFAP-astrocytopati är dock betydligt

lindrigare jämfört med NMOSD, både kliniskt och radiologiskt. Utöver det är den kliniska debuten hos patienter med GFAP-astrocytopati subakut, framför allt hos patienter med myelit [11].

Detta fall illustrerar att man, förutom ovanstående tillstånd, även bör överväga GFAP-astrocytopati vid oklara icke-infektiösa myeliter. Man kan vid dessa tillstånd komma närmare rätt diagnos genom analys av olika markörer som i sin tur belyser vilka antikroppar som kan ligga bakom den patologiska processen. Parallellt med detta blir även mönstret av den radiologiska bilden avgörande.

GFAP-astrocytopati är en inflammatorisk sjukdom som svarar på steroidbehandling. Den kan ha ett monofasiskt eller ett recidiverande förlopp. Vid recidiv har rituximab, azatioprin, mykofenolatmofetil eller cyklofosfamid använts trots avsaknad av kontrollerade studier [2].

Det har förelagt oklarheter avseende värdet av att mäta koncentrationen av GFAP i likvor. Denna fallrapport stärker nyttan av att använda GFAP som informativ biomarkör för differentialdiagnostiska överväganden i oklara fall av neuroinflammation med encefalomyelitsymtom. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2022;119:21199

Läs mer!

Engelsk
sammanfattning på
Läkartidningen.se

REFERENSER

1. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients. *Ann Neurol*. 2017;81(2):298-309.
2. Kunchok A, Zekeridou A, McKeon A. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):452-8.
3. Kimura A, Takekoshi A, Yochikura N, et al. Clinical characteristics of autoimmune GFAP astrocytopathy. *J Neuroimmunol*. 2019;332:91-8.
4. Fang, B, McKeon A, Hinson SR et al. Autoimmune glial fibrillary acid protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol*. 2016;73(11):1297-307.
5. Petzold A. Glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker for glial pathology in human disease. *Brain Res*. 2014;1600:17-31.
6. Beh SC, Greenberg BM, Frohman T, et al. Transverse myelitis. *Neurol Clin*. 2013;31(1):79-138.
7. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 2005;62(6):865-70.
8. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89.
9. Aboul-Enein F, Seifert-Held T, Mader S, et al. Neuromyelitis optica in Austria in 2011: to bridge the gap between neuroepidemiological research and practice in a study population of 8.4 million people. *PLoS One*. 2013;8:e79649.
10. Weber MS, Derfuss T, Metz I, et al. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418762083.
11. Zhang Y, Bhekaree AK, Zhang X. NMOSD or GFAP astrocytopathy? A case report. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102202.