



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAğLIğI VE SİNİR
HASTALIKLARI EğİTİM ARAşTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ KLİNİğİ

ANTI-MİYELİN OLİGODENDROSİT GLİKOPROTEİN (ANTI-MOG) İLİşKİLİ DEMİYELİNİZAN HASTALIKLARDA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ

Dr. Batuhan SELÇUK
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAğLIğI VE SİNİR
HASTALIKLARI EğİTİM ARAğTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ KLİNİğİ

**ANTİ-MİYELİN OLİGODENDROSİT GLİKOPROTEİN (ANTİ-
MOG) İLİğKİLİ DEMİYELİNİZAN HASTALIKLARDA MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ**

Dr. Batuhan SELÇUK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Burcu YÜKSEL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜRLER

Nöroloji, üniversite eğitimimden itibaren bende derin bir tutku oluşturur. Sanırım nörologların entelektüel ilgi alanları, insan psikiyatrisi ile yakın ilişkileri ve “nörolojinin karmaşık doğası” beni çok etkiledi. Daha sonradan fark edebildiğim ve nörolojiye yakınlığımı etkileyen diğer önemli olay da rahmetle andığım dedem Hasan Tahsin SELÇUK’un hastalık sürecidir.

Bakırköy’e ilk geldiğim andan itibaren kendimi buraya ait hissetmişimdir. Bakırköy’lü hissetme şansını yakalamaktan dolayı çok mutluyum. Ruhu olan önemli bir yerde, hepsi birbirinden değerli ve hayatım boyunca önemli olan yerlerini koruyacak insanlarla karşılaşmış olmaktan çok mutluyum. Teknoloji ve değişen dünya düzeniyle beraber biraz geri plana düşse de eski hekimlik zanaatını görme şansı olan şanslı bir nesildenim. Aşağıda adını andığım ve burada bahsedemediğim tüm Bakırköy ailesine teşekkür etmeyi bir onur sayarım.

Eğitimim sırasında değerli bilgi birikimini benimle paylaşan ve desteklerini hissettiğim Prof. Dr. Aysun SOYSAL, Prof. Dr. Hayrunisa Dilek ATAĞLI’ya ve Prof. Dr. Aysu ŞEN’e minnetlerimi sunarım.

İlk klinik şefim olan ve babacanlığıyla sürekli varlığını arkamda hissettiğim Prof. Dr. Ayhan KÖKSAL’a, derin bilgi birikimiyle görgümüzü arttıran ve abiliğini hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Yavuz ALTUNKAYNAK’a teşekkür ederim. Uzun süre beraber çalışma şansına sahip olduğum, eğitimimde ve nöroloji pratiğimde büyük etkileri olan, sonsuz minnet duyduğum, bizleri bir arada tutan en önemli faktör olarak gördüğüm Dr. Ayten DİRİCAN ve Dr. Belgin MUTLUAY’a sonsuz teşekkür ederim. Nöroloji 2 kliniğinde beraber çalışma şansı bulduğum Doç. Dr. Gökçen GÖZÜBATIK ÇELİK, Dr. Işıl YAZICI GENÇDAL, Dr. Banu BAYRAMOĞLU, ve Tuğba ARGÜN PULAT’a teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanlığı sürecinde ve hastanede desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tanımaktan ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Doç. Dr. Burcu YÜKSEL’e sonsuz minnetlerimi sunarım.

Nöroradyoloji ile ilgili bilgimi, görgümü arttıran Prof. Dr. Hatem Hakan SELÇUK, Prof. Dr. Batuhan KARA, Dr. Fatih KILINÇ ve Dr. Ömer YILDIZ’a minnetlerimi sunarım.

Farklı hastanelerde olsak da laboratuvarı ve çalışmalarıyla bize olan katkılarından dolayı, bizlere hep ilham olan Doç. Dr. Atay Vural’a teşekkürlerimi sunarım.

Hastaneye ilk başladığım günden itibaren yanımda olan Dr. Burak Yılmaz'la tanışmış olmak mutluluk verici. Kıdemliliklerinden çok şey öğrendiğim, beraber vakit geçirmekten haz aldığım, muhabbetleri ve ilgi alanlarıyla beni etkileyen tanışma şansına sahip olduğum için kendimi şanslı saydığım Dr. Fatmanur ALTUNSOY YILMAZ'a, Dr. Gökçen KARAHAN'a, Dr. Buket ŞAHİN'e teşekkür ederim.

Hastanede birbirimize kol kanat gerdiğimiz, her türlü zorluğa beraber göğüs gerdiğimiz ve her daim yanımda olan, benim için kardeşten farksız olan Dr. Işıl Peker'e ayrıca teşekkür etmek isterim. Dr. Nevinur KÖKAVCI ve sayesinde tanıma şansım olan Ömer ULUDAĞ'a varlıklarından dolayı sonsuz teşekkür ederim. Aramıza katılan yeni asistan arkadaşlarımı ve Dr. İlksu UYGUR'u tanımaktan ve beraber çalışmış olmaktan mutluluk duyuyorum.

Asistanlık sürecinde beraber çalışma şansı bulduğum dostlarım Dr. Önder Kemal SOYLU, Dr. Serap TEKER, Dr. Begüm CENGİZLER, Dr. Alperen ÇAPAN, Dr. Rabia ÖZÜN, Dr. Ezgi EROĞLU, Dr. Mina ÜZÜLMEZ YILDIZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Bizlere Nöroloji 2 kliniğini evimiz gibi hissetmemizde önemli katkıları olan Serap ALTUN, Serdar ÇELİK, Funda ERAY, Melek MAHİR'e ayrıca teşekkür etmek isterim ve onlarla tanışmış olmaktan onur duyarım. Hastanemizin güler yüzlü ve kucaklayıcı acil ekibine ve özellikle Atilla Ertan ÇIĞIR ve Halim HAKAN'a keyifli çalışma arkadaşlıklarından dolayı teşekkür ederim.

Tezimin yazım sürecinde bana çok destek olan yanında huzur ve mutluluk bulduğum Selen ÇAKIROĞLU'na ayrıca teşekkür etmek isterim.

İstanbul maceramda desteklerini hep hissettiğim en yakın arkadaşlarımdan biri olan kuzenim Tuğçe SELÇUK ESER ve onun sayesinde tanıma fırsatı bulduğum Ecehan ESER'e dostluklarından dolayı ve harika ev arkadaşlıklarından dolayı ayrıca teşekkür etmek isterim.

Son ve belki de en çok olarak beni büyüten, seven, kollayan ve eğitim sürecimde her türlü fedakarlığı yapan sevgili annem Tülay SELÇUK ve babam Kamil SELÇUK'a ve tabii ki varlığı benim için çok değerli olan, desteğini hep hissettiğim kardeşim Bora SELÇUK'a sonsuz saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Batuhan SELÇUK

İstanbul- 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 MOG antikorlarının üretilmesi	4
2.2 MOG antikorlarının saptanması	4
2.2.1 ELISA ve immunblot	5
2.2.2 Radyoimmünpresipitasyon analizi	5
2.2.3 Hücre Bazlı Testler	5
2.3 MOG antikorlarının saptanması için öneriler	7
2.4 Demiyelinizan hastalıklarda MOG antikorları	8
2.4.1 Multipl sklerozda MOG antikorları	8
2.4.2 Nöromiyelitis optika hastalıklarında MOG antikorları	9
2.4.3 ADEM’de MOG antikorları	9

2.5 MOG antikor ilişkili hastalıklar	9
2.5.1 MOG antikor ilişkili hastalıkların klinik özellikleri	11
2.5.1.1 Optik nörit ve optik sinir tutulumu	11
2.5.1.2 Transvers miyelit ve spinal kord tutulumu	12
2.5.1.3 Beyin ve beyin sapı tutulumu	12
2.5.2 MOG antikor ilişkili hastalıkların MR görüntüleme özellikleri	12
2.5.2.1 Kranial MR görüntüleme özellikleri	12
2.5.2.2 Spinal kord MR görüntüleme özellikleri	15
2.5.2.3 Optik sinir MR görüntüleme özellikleri	16
2.6 MOG hastalarında MR volümetri	18
2.7 MOG hastalarında BOS bulguları	18
2.8 Akut tedavi	19
2.9 Koruyucu tedavi	19
2.10 Prognoz	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.2 Örneklem büyüklüğü hesabı ve Örneklem seçimi	22
3.3 Çalışmaya dahil etme kriterleri	22
3.4 Çalışmadan dışlama kriterleri	23
3.5 Uygulanan işlemler ve kaydedilen veriler	24
3.6 Çalışmada kullanılacak gereçler	25
3.6.1 MR protokolü ve değerlendirilmesi	25
3.6.2 Voksel bazlı morfometrik analiz	26
3.6.3 Serum MOG-IgG değerlerinin ölçülmesi	28

3.7 İstatistiksel analiz	28
4. BULGULAR	30
4.1. Klinik ataklar.....	34
4.2 Kranial MR bulguları.....	35
4.3 Orbita MR bulguları.....	39
4.4 Spinal MR bulguları.....	41
4.5 Beyin ve orbita 1. yıl kontrol MRG.....	44
4.6 Spinal 1. yıl kontrol MRG.....	45
4.7 Başlangıç ve kontrol EDSS.....	46
4.8 Başlangıç ve kontrol MR volümetrik inceleme.....	48
4.9 Akut Tedavi ve tedavi yanıtları.....	48
4.10 Atak önleyici tedaviler.....	49
4.11 Atak sayıları.....	51
4.12 Başlangıç ve 1. yıl kontrol MOG antikor düzeyleri.....	52
5.TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	74
7. KAYNAKLAR	77
8. ÖZGEÇMİŞ	95
9. EKLER	97
EK 1 - ETİK KURUL ONAYI	97
EK 2 – HASTA BİLGİLENDİRME FORMU	98
EK 3 – HASTA ONAM FORMU	99
EK 4 -HASTA TAKİP FORMU	100

SİMGELER VE KISALTMALAR

AQP4 -IgG(+): Aquaporin 4 Antikor Pozitif

AZA : Azatioprin

ADEM : Akut Dissemine Ensefalomyelit

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

BPF : Beyin Parankim Fraksiyonu

EBV : Epstein- Barr Virüs

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

EDSS : Genişletilmiş Özürlülük Ölçeği

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery

GFAP : Glial Fibriler Asidik Protein

IgG indeksi : İmmunglobulin G indeksi

IVMP : İntravenöz Metilprednizolon

IVIg : İntravenöz İmmunglobulin

İA : İmmun Adsorpsiyon

KBB : Kan Beyin Bariyeri

LATAM : Latin Amerikan konsensusu

LETM : Longitudinal Ekstensif Transvers Myelit

MOG : Miyelin Oligodentrosit Glikoprotein

MOGAD	: Miyelin Oligodentrosit Glikoprotein İlişkili Hastalık
MOG-IgG	: Miyelin Oligodendrositlere Karşı İmmunglobulin
MOGAD	: MOG Antikor İlişkili Hastalık
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MFI	: Mean Florescence Intensity
NMO	: Nöromyelitis Optika
NMOSD	: Nöromiyelitis Optika Spektrum Hastalıkları
ON	: Optik Nörit
OKB	: Oligoklonal bant
PLEX	: Plazma Değişimi
RRMS	: Relapsing- Remitting Multipl Skleroz
RTX	: Rituksimab
STM	: Short Transvers Myelit
SVİ	: Santral Ven İşareti
TM	: Transvers Miyelit

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo-1: Delta MFI (ing.Mean Florescence Intensity) ve MFI oranlarına göre pozitiflik değerleri.....	7
Tablo-2: MOGAD yeni tanı kriterleri (Banwell MOGAD paneli konsensusu,2023).....	14
Tablo-3: Hastalık gruplarında cinsiyet dağılımı.....	30
Tablo-4: Hasta gruplarına göre başvuru yaşı ve şikayet başlangıç yaşlarının incelenmesi.....	31
Tablo-5: Hasta gruplarının OKB tiplerine göre incelenmesi	31
Tablo-6: MOGAD ve MS grubu hastaların OKB tipleri kıyaslanması.....	31
Tablo-7: Hasta gruplarının IgG indeksine göre incelenmesi.....	32
Tablo-8: MOG ve MS gruplarının IgG indeksine göre kıyaslanması.....	32
Tablo-9: Hastalık gruplarına göre IgG indeksi ve BOS proteinlerinin incelenmesi.....	33
Tablo-10: Hastalık gruplarına göre klinik ataklar	34
Tablo-11: Papil ödem bulunan hastaların gösterimi.....	35
Tablo-12: Hastalık grupları arasında kranial MRG lezyon lokalizasyonları.....	32
Tablo-13: Hasta gruplarının MRG lezyon sayısı açısından gösterimi	37
Tablo-14: Hastalık gruplarında MRG lezyon sayıları	37
Tablo-15: Hasta gruplarında fluffy lezyon varlığı	37
Tablo-16: Hasta gruplarının kontrast tutulum paternlerine göre incelenmesi	38

Tablo-17: Hastaların orbita MRG özelliklerinin incelenmesi	39
Tablo-18: Hastaların orbita MRG tutulum özelliklerinin incelenmesi	39
Tablo-19: MOGAD ve MS grubu hastaların ve optik nörit olan MOGAD ve MS grubu hastaların incelenmesi	40
Tablo-20: Hasta gruplarının spinal lezyon dağılımı	41
Tablo-21: Hasta gruplarında spinal lezyon özelliklerinin incelenmesi	41
Tablo-22: MOGAD ve MS grubu hastaların spinal kord lezyonlarının kıyaslanması	42
Tablo-23: MOG (+) ve MS grubu hastaların spinal kord lezyonlarının kıyaslanması	42
Tablo-24: Hasta gruplarının spinal MRG kontrastlanma özellikleri	42
Tablo-25: Hasta gruplarının spinal kord tutulumlarına göre lezyon lokalizasyonları	43
Tablo-26: Hasta alt gruplarının 1. Yıl kontrol kranial MR görüntüleme özellikleri	44
Tablo-27: Hasta alt gruplarının 1. Yıl kontrol orbita MR görüntüleme özellikleri	44
Tablo-28: Hasta alt gruplarının 1. yıl kontrol servikal MRG'lerinin incelenmesi	45
Tablo-29: Hasta gruplarının 1. yıl kontrol torakal MRG'lerinin incelenmesi	45
Tablo-30: Hastaların EDSS skorlarının sınıflanması	46

Tablo-31: Hasta gruplarının başlangıç ve 1. yıl kontrol EDSS skorlarının incelenmesi	46
Tablo-32: Hasta gruplarının EDSS değişimlerinin sayısal olarak incelenmesi	47
Tablo-33: Hasta gruplarının başlangıç ve 1. yıl kontrol BPF'lerinin incelenmesi....	48
Tablo-34: Hasta gruplarının akut tedavilerinin incelenmesi	48
Tablo-35: MOGAD ve MS grubu hastaların oral steroid tedavisi alıp almamalarına göre kıyaslanması	49
Tablo-36: Hasta gruplarının akut tedavi yanıtları	49
Tablo-37: Hasta gruplarının koruyucu tedavi oranları	50
Tablo-38: Hasta gruplarına hastalık modifiye edici tedavi ve RTX-AZA başlanması incelenmesi	51
Tablo-39: Hasta gruplarının ataklara göre ayrılması.....	51
Tablo-40: Hasta gruplarının başlangıç ve 1. yıl kontrol MOG-IgG sonuçları	52
Tablo-41: MOG-IgG pozitif hastaların laboratuvar sonuçları.....	53
Tablo-42: MOG-IgG pozitif hastaların klinik ve demografik özellikleri.....	54
Tablo-43: MOG-IgG pozitif hastaların görüntüleme özellikleri.....	55

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil-1: Delta MFI oranları ve pozitiflik değerleri.....	7
Şekil-2: MOGAD yeni tanı kriterleri (Banwell MOGAD paneli konsensusu, 2023).....	11
Şekil-3: Literatürden alıntılanan spinal MR görüntüleme örnekleri	16
Şekil-4: Literatürden alınan orbita MR görüntüleme örnekleri.....	17
Şekil-5: Demiyelinizan hastalık gruplarının klinik, radyolojik bulguları.....	21
Şekil-6: MOGAD yeni tanı kriterleri (Banwell MOGAD paneli konsensusu, 2023).....	23
Şekil-7: 2017 Revize McDonald tanı kriterleri	24
Şekil-8: T1 MPR görüntülerin SPM ortamına aktarımı ve normalizasyonu...	27
Şekil-9: Gri cevher ve beyaz cevher segmentasyonu	27
Şekil-10: Voksel izolasyonu	25
Şekil-11: Hasta gruplarının cinsiyetlerinin şematik dağılımı	27
Şekil-12: Hastalık gruplarına göre BOS protein dağılımları	33
Şekil-13: Hastalık gruplarına göre klinik ataklar	34
Şekil-14: Hastalık grupları arasında kranial MRG lezyon lokalizasyonları...	36
Şekil-15: Olguların kranial MRG örnekleri.....	38
Şekil-16: Olguların orbita MRG örnekleri.....	40
Şekil-17: Olguların spinal MRG özellikleri.....	43
Şekil-18: Hasta gruplarının EDSS değişimleri dağılımı	47
Şekil-19: Hasta gruplarının koruyucu tedavi dağılımı	47
Şekil-20: Hasta gruplarının başlangıç ve 1. yıl kontrol MOG-IgG sonuçları dağılımı	53

ÖZET

ANTI-MYELİN OLİGODENDROSİT GLİKOPROTEİN (ANTI-MOG) İLİŞKİLİ DEMİYELİNİZAN HASTALIKLARDA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ

Dr. Batuhan SELÇUK

GİRİŞ: Myelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) IgG antikor ilişkili demiyelinizan hastalıklar (MOGAD) yeni bir antite olarak multipl skleroz (MS) ve nöromyelitis optika spektrum hastalıkları (NMOSD) grubu hastalıklardan klinik, radyolojik, laboratuvar bulguları ile ayrılmaktadır. Bu hastalıkların erken tanı ve tedavisinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikleri bizlere yol göstermektedir.

AMAÇ ve YÖNTEM: Bu çalışmanın amacı serumda canlı hücre temelli testlerle çeşitli düzeylerde MOG-IgG pozitifliği saptanan hastalarla MS grubu hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasıdır. Çalışmamıza 7 MOGAD hasta, 8 MOG-IgG pozitif olup MOGAD tanı kriterini karşılamayan hasta, 5 MOG sınır negatif hasta ve 20 MS hastası dahil edilmiştir. 1 sene sonra kontrol görüntüleme ve serum MOG-IgG antikor ölçümleri ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: MOGAD tanı kriterlerini karşılayan hastaların ilk atakla başvuru yaşı diğer gruplara göre daha ileri olup kadın erkek oranı eşit görünmekle birlikte, diğer gruplarda kadın cinsiyet hakimdir. MOGAD hastalarında oligoklonal bant (OKB) tip 2 pozitifliği nadir olup, diğer gruplarda sık bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Periventriküler lezyonlar MOGAD dışı gruplarda daha sık izlenmiştir. MOGAD hastalarının optik nöritlerinde %50 oranında perinörit ve papil ödem eşlik etmiştir. MS grubunda daha çok spinal lezyon görülmesi, kısa segment tutulum, aksiyelde %50'den az tutulum bulguları daha sık görülmektedir. MR volümetrik değerlendirilmelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. 1.yıl kontrol kranial MR görüntülemelerinde yeni T2 lezyon MOGAD grubu hiçbir hastada gelişmezken diğer hasta gruplarında benzer oranlarda yeni T2 lezyon gelişmiştir.

SONUÇ: Yeni tanımlanan MOGAD tanı kriterlerine göre hastalar değerlendirildiğinde MOGAD tanısı alan hastalar belirgin olarak, MOG pozitif olup

MOGAD tanı kriterlerini karşılamayan hastalara, MOG sınır negatif hastalara ve MS hastalarına göre farklı klinik, radyolojik, laboratuvar özellikler göstermektedir.

Anahtar kelimeler: MOG ilişkili Hastalık (MOGAD), Multipl Skleroz (MS), Manyetik Rezonans Görüntüleme, Myelin Oligodendrosit Glikoprotein, MOG-IgG



ABSTRACT

MAGNETIC RESONANCE IMAGING CHARACTERISTICS IN ANTI-MYELIN OLIGODENDROCYTE GLYCOPROTEIN (ANTI-MOG) RELATED DEMYELINATING DISEASES

Dr. Batuhan SELÇUK

INTRODUCTION: As a new entity, myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated demyelinating diseases (MOGAD) differ from sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disease (NMOSD) in terms of clinical, radiological and laboratory findings. Magnetic resonance imaging (MRI) features guide us in the early diagnosis and treatment of these diseases.

MATERIALS AND METHODS: This study aimed to compare the patients with different levels of MOG-IgG positivity with MS the group of patients with according to radiological, clinical and laboratory findings. Our study included 7 MOGAD patients, 8 MOG-positive patients who did not meet the diagnostic criteria for MOGAD, 5 MOG border-negative patients and 20 MS patients., Follow-up imaging and serum MOG antibody measurements at post incident 1 year were compared.

RESULTS: MOGAD patients were older than those of the other groups and the female to male ratio was equal in MOGAD patients. In MOG positive but not meeting MOGAD diagnostic criteria group, MOG border-negative group and MS group, a female predominant disease distribution was observed. While oligoclonal band (OCB) type 2 positivity was rarely seen in MOGAD patients, OCB type 2 positivity was common in MOG-IgG positive, MOG border-negative and MS groups. On brain MRI, periventricular lesions were more frequently observed in non-MOGAD groups. Optic neuritis in MOGAD patients was associated with perineuritis and papilledema. Fifty percent of those patient suffered from clinical papilledema or perineuritis. On spinal MRI, more spinal lesions, short segment involvement, and less than 50% axial involvement were more common in the MS group compared to MOGAD patients. These findings seem to be closer to MS in the MOG-positive group

and the MOG border-negative group. There was no significant difference between the groups regarding MR volumetric assessment of the patients. Follow-up brain MRI imaging for all patients were achieved 1 year later, no patient in the MOGAD group developed a new T2 lesion, while the other groups developed new T2 lesions at similar rates.

CONCLUSIONS: When patients are evaluated according to the newly defined MOGAD diagnostic criteria, patients diagnosed with MOGAD show distinctly different clinical, radiological, and laboratory features compared to MOG-positive patients who do not meet the MOGAD diagnostic criteria, MOG border-negative patients, and MS patients.

Key Words: MOG-Associated Disease (MOGAD), Sclerosis (MS), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Myelin Oligodendrocyte glycoprotein, MOG-IgG

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG), 1989 yılında ginea piglerde demiyelinizan antikör olarak tanımlanmıştır (1). Santral sinir sisteminde oligodendrositlerde üretilir. Miyelinin yüzeyinde yer alır. MOG'un biyolojik rolü tam olarak açıklanabilmiş olmasa da hücre reseptörü, adezyon molekülü ya da mikrotübül stabilitesinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (2,3).

Allerjik ensefalomyelit hayvan modellerinde miyelin komponentlerine (miyelin basic protein, proteolipid protein vb) karşı indüklenmiş duyarlılık ile santral sinir sisteminde demiyelinizan hastalıklar oluşturulmuştur (4). MOG'un biyolojik rolü hakkında bilimiz sınırlı olmasına rağmen demiyelinizan, hücreyel yanıt oluşturabilen ensefalitojenik bir protein olduğu çeşitli deneysel modellerde gösterilmiştir. Bu özellikleri ile anti-MOG antikörleri nörolojik hastalıklarda araştırılmaya başlanmıştır (5,6).

Daha önceki çalışmalarda, serumda rekombinant proteinin substrat olarak kullanıldığı, immunblot ya da ELISA yöntemleriyle saptanan MOG-IgG, sağlıklı kişilerde ve farklı hastalıklarda da tespit edilmiş olup, sonuçların heterojenliği nedeniyle ayrı bir klinik antiteyi tanımlamak için kullanılamayacağı açığa çıkmıştır (7).

İlk çalışmalarda MOG antikörlerinin santral sinir sisteminin demiyelinizan akson hasarı ve nörodejenerasyon ile seyreden hastalıklarından multipl skleroz ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Takip eden çalışmalarda ilişki ortadan kalkmış, izole ya da relapslarla seyreden optik nörit ve myelit ile ilişkisi ortaya konmuştur (8). Hücre temelli yöntem analitik olarak yüksek sensitif ve spesifiktir. Hedef antijen (cDNA) insan hücre kültüründe plasmid vektör ilişkili transfeksiyon ile klonlanır. Immunglobulin G tespiti için sadece IgG-Fc ve IgG antikörleri kullanılmalıdır. Bu teknoloji günümüzde MOG-IgG saptanmasında da "altın standart" yöntemdir (8,9).

MOG antikör ilişkili hastalıklar her dekadda görülebilir ve ortalama görülme yaşı 30'lu yaşların başıdır. Cinsiyet dağılımı için kadın erkek arasında belirgin farklılık görülmez ancak bazı yayınlarda kadın dağılımı daha baskın görülebilmektedir (10–13). En sık görülen klinik özellik optik nörit (%54-61) ve

ikinci sırada miyelittir (14,15). Diğer görülebilen klinik tablolar, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) veya ensefalit tablolarıdır (16,17).

MOG antikoru ilişkili hastalıkların tanı kriterleri olarak; (optik nörit, miyelit, ADEM, beyin ve beyin sapı demiyelinizan sendromları gibi) klinik özelliklerin görüldüğü santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıklarında serum örneğinde hücre temelli yöntemler ile (cell-based assay) MOG-IgG pozitifliğinin gösterilmesi ve alternatif tanıların dışlanmasıdır (18).

Anti-MOG pozitif hastaların MRG’de, MS ve NMOSD (NMO spektrum hastalıkları) hastalarına göre farklı tutulum özellikleri görülmektedir. Anti-MOG pozitif optik nöriti olan hastalarda anterior segment tutulumu, genişlemiş ve tortiyöz optik sinir, optik diskte ödem bulguları görülmektedir. Peri-optik sinir kılıfında kontrast madde tutulumu 1/3 vakada görülür (18).

MOG pozitif hastalarda NMOSD ve MS’in aksine konus medullaris lezyonları görülmekte ve bu tutulumun MOG için yüksek spesifik olduğu düşünülmektedir (19).

Kontrastlı MR görüntülemelerinde yamalı ve düzensiz kontrast tutan lezyonlar ve belirsiz sınırlı (cloud-like) lezyonlar ve “H sign” (aksiyel kesitlerde H şeklinde gri madde tutulumu) bulgusu MOG hastaları için ayırt edicidir (20).

Son yayınlarda santral kanalın psödodilatasyon bulgusunun MOG hastaları için yüksek sensitif ve spesifik özellik gösterdiği tartışılmaktadır ve ileriye yönelik umut vaadedici bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (21).

MOG pozitif hastaların kranial MR görüntülemeleri NMO ve MS’in aksine 2/3 vakada normal olarak görülmekte, bir kısmında asemptomatik spesifik olmayan beyaz cevher bulguları görülebilmektedir (22). Leptomeningeal tutulum ve talamik lezyonlar MOG kohortu için spesifik tutulumlardır (23).

Yukarıda bahsedilen çalışmaların ışığında MOG-IgG pozitif hastalar literatürde yeni tanımlanmaktadır. Bu hastalığın erken tanısı, hem erken dönem tedavi hem de hastalığın takibinde prognoz açısından önemlidir. Tanımlanan hastalığa spesifik MR bulguları ile birlikte MOG hastalarının diğer demiyelinizan hastalıklardan ayrımı mümkün olmakta ve erken tanı ve tedavide önemli rol oynamaktadır. Tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi ve prognoz açısından antikor düzeylerinin takibi önemli yer tutmaktadır.

Bu çalışmadaki amaçlarımız:

Hastanemizde MOG-IgG pozitif saptanan hastalarda, diğer demiyelinizan hastalıklardan ayrımında hastalığa özgün tanımlanan MR görüntülemelerinin değerlendirilmesi, daha önce tanımlanmamış olası yeni bulgular açısından incelenmesi, hastalık takibinde MR değişikliklerinin tanımlanması ve MR volüm ölçümleri sonucunda tedavi yanıtı ve prognoz ile ilişkilerinin saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG), memelilerin merkezi sinir sisteminde (MSS) miyelin kılıfında ve oligodendrosit plazma membranında bulunan bir proteindir(8,24). Multipl skleroz (MS) hayvan çalışmalarında, MOG deneysel otoimmün ensefalomyelit antijeni olarak kullanılır(5). Benzer şekilde miyelin oligodendrositlere karşı immunglobulin G (MOG-IgG), insanlarda demiyelinizan hastalık ilişkili antikor olarak kabul edilir (25).

Pek çok farklı faktör MOG antijenin MSS’de immun yanıtı tetiklemesine neden olabilir. Diğer yandan, MOG periferik organlarda eksprese edilmediğinden, onu hedef alan immünolojik tolerans tam olarak oluşmamış olabilir (25). MOG oligodendrosit plazma membranının dış yüzeyinde bulunduğundan immun reaksiyon gelişebilmesi açısından erişilebilir bir antijendir (24).

Mevcut çalışmalara göre anti-MOG yanıtı tipik olarak CD4+ T hücreler ve Ig G1 antikorlarla ilişkilidir (26). Bununla beraber, bazı MOG spesifik T hücre alt grupları ensefalitojenik değildir. Benzer olarak, farklı MOG spesifik antikorlar mevcut olsa da, yalnızca MOG’un hücre yüzeyi dışındaki konformasyonel epitopları tanıyanlar patojeniktir (25).

Bazı MS hastalarında, diğer nörolojik hastalıklarda ve sağlıklı bireylerde de en gelişmiş hücre temelli testler kullanılsa bile düşük MOG antikor titreleri tespit edildi (27,28). Bu bulguların sonucunda, düşük titrede ve spesifik olmayan MOG antikorlarının nispeten yaygın ve patojenik olmayan antikorlara ait olabileceği veya serumdaki bazı faktörlerin MOG’a bağlanarak pozitif sinyaller üretmesi veya şu anki yöntemlerle yüksek özgüllüğün vaat edilememesidir (5,8).

MOGAD'ın (MOG ilişkili hastalık) insidansı yılda 1.6- 3.4 milyon kişidir ve prevalansı milyonda 20 olarak hesaplanır. Bu sayılar hastalığın daha iyi tanınması, tanı özelliklerinin artmasıyla beraber artış göstermektedir (29,30).

MOGAD'da MS ve NMOSD'den farklı olarak cinsiyetler arasında fark görülmez (14,30–32).

2.1. MOG ANTİKORLARININ ÜRETİLMESİ

En çok çalışılan mekanizmalardan biri MOG antikorunun moleküler olarak taklit edilmesidir. MOG ile aynı epitopu paylaşan eksojen antijen, ensefalitogenik T hücrelerinin duyarlılaşmasına neden olabilir ve MOG antikoru üreten native B hücrelerini aktive edebilir (25). Örnek olarak, MOG antikorları Epstein-Barr (EBV) nükleer antijeni ve sığır süt proteini olan butirofilin ile çapraz reaksiyona girebilir (33,34).

MOG antikor oluşumunu başlatan diğer bir açıklama da otoantijen maruziyetidir. Direkt MSS enfeksiyonu veya periferik bir başlatıcı kan beyin bariyerinin (KBB) yıkılmasına, MOG'un periferik dolaşımdan sızmasına veya dolaşımdaki lenfositlerin MSS'ne girmesine izin verir (25). Bu sayede MSS'e sınırlı olan MOG periferik lenfositlerle karşılaştığında kendisine ait bir antijen olarak tanınmayabilir ve MOG antikoru üretimiyle MOG'a spesifik immun yanıt başlar (35).

MOG antikorları, MSS'de üretilir veya periferden KBB'yi geçebilir (36).MOG antikorlarının beyin omurilik sıvısına (BOS) göre kan serum örneklerinde kolayca saptanabilmesi nedeniyle MOG antikorlarının periferik dolaşımdan kaynaklandığını öne süren hipotezler mevcuttur. Ancak antikorların kaynaklandığı yer MOG antikorlarının konsantrasyonu için tek belirleyici faktör değildir. Antikorların immun yanıtta kullanılarak düşük konsantrasyon saptanmasına neden olabilmesidir (25).

2.2. MOG ANTİKORLARININ SAPTANMASI

MOG antikorlarının saptanmasında ELISA, immunblot (Western blot), radyo immunpresipitasyon analizi, hücre temelli testler gibi pek çok yöntem kullanılır.

2.2.1. ELISA ve İmmun Blot

MOG antikorunun antijenik bölgesi ve MOG proteinine olan afinitesi hastalara göre farklılık gösterir (32). ELISA veya immunblot ile MOG antikorlarının tespiti katlanmış proteinlerin üçüncül yapısını etkileyen antijen konformasyonunu ve immundominant epitopları değiştirebilen lineer, yeniden katlanmış veya denatüre MOG proteinleri, MOG antikorlarının bu antijenlere erişememesine neden olabilir (27). Bu nedenle, MS hastalarında ELISA veya immunblot ile MOG antikorlarının tespiti tutarsız sonuçlara neden olur (25). Benzer olarak patojenik ve spesifik olmayan düşük titrede MOG antikorları sağlıklı insanlarda ve diğer hastalıklarda da bu yöntemler ile saptanabilir(8). 16 çalışmadan elde edilen verilerde (immunblot 7 çalışma, ELISA 9 çalışma) MS hastalarının %20'sinde, sağlıklı bireylerin, baş ağrısı hastalarının, nörodejeneratif hastalıkların, enfeksiyon ve diğer inflamatuvar hastalıkların %13'ünde MOG antikorları saptanmıştır (8). Son dönemlerde yapılan bir çalışma ELISA'nın MOG antikorlarını saptamakta hücre temelli testler ile uyumlu sonuçlar ortaya çıkarmadığını doğrulamıştır (37).

2.2.2. Radyoimmünpresipitasyon Analizi

İnsan kaynaklı MOG antikorları, katlanmış MOG tetramerlerini selektif olarak bağlarken MOG peptidi ile indüklenen otoimmün ensefalomyelit serum örnekleri katlanmamış MOG tetramerlerini bağlar. Bu nedenle katlanmış MOG kullanan daha spesifik radyoimmünpresipitasyon analizleri oluşturulmuştur (38–40). O'Connor ve ark.'nın çalışmasında akut dissemine ensefalomyelit hastalarının (ADEM) %19'unda, MS hastalarının yalnızca %2'sinde, sağlıklı bireylerin veya nörolojik kontrollerin yalnızca %1'inde MOG antikorları pozitifken, MOG pozitifliğinin MS dışı demiyelinizan hastalıklarla daha fazla ilişkili olduğunu ve sağlıklı bireylerde nadir bulunduğunu göstermiştir (39). Bu veriler radyoimmünpresipitasyon analizinin, demiyelinizan hastalıklarda ELISA ve immunblota göre daha sensitif, düşük MOG antikor düzeyi saptanan sağlıklı bireylerde daha spesifik olduğunu gösterir (25).

2.2.3. Hücre Temelli Testler

Son yıllarda hücre temelli testler gibi daha spesifik ve sensitif testler geliştirilmiştir. Hücre temelli testler memeli hücrelerinin MOG antijeni ile transfeksiyonu sonucu, MOG antijeninin MOG antikoruna bağlanması ve

sekonder antikorların MOG antikoruna bağlanması metodudur (25). MOG antikorlarının tespitinde MOG proteininin nötral konformasyonu önceki yöntemlerle kanıtlanmıştır ve hücre temelli testlerle doğrulanmıştır (8). Bu nedenle, hücre temelli testlerde, tam uzunluktaki MOG antijeni hücrelerde nötral durumunda sunulur ve bu onu hastalık ile daha yüksek ilişkili yapar (41).

MOG proteininin glikolizasyonu spesifiteyi ve sensitiviteyi etkileyebilir. Fernandez e ark.'nın çalışmasında MOG'un nötral glikolizasyon eksikliği olan bir mutantı ile MOG antikor tespitinin sensitivitesini arttırabileceğini göstermiştir (42).

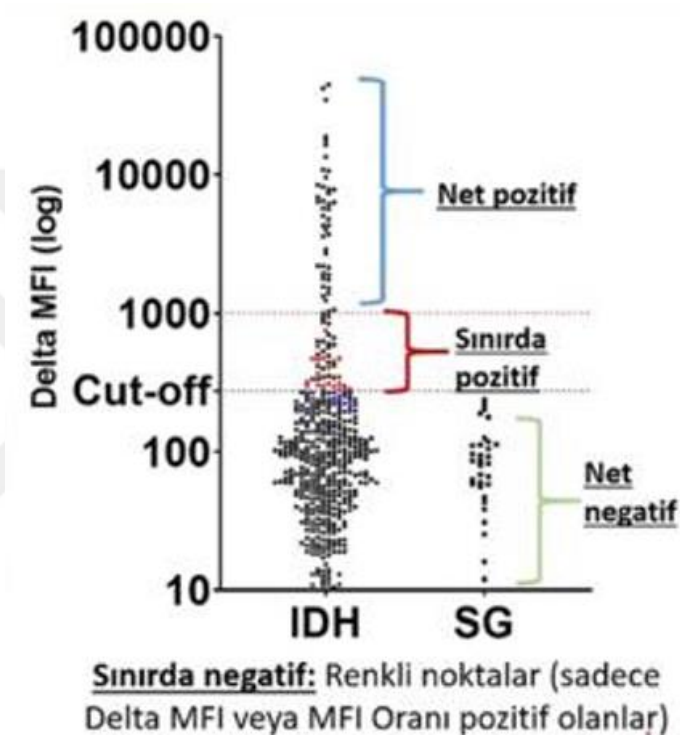
Hücre temelli testlerde IgG, IgG-Fc, IgG1 gibi farklı sekonder antikorlar test edilmiştir. İnsan IgG1 ve insan IgG-Fc sekonder antikorları hücre temelli testlerde iyileşmeye neden olabilir (43). Bir çalışmada anti-insan IgG1, anti-insan IgG'ye göre yanlış pozitif vakaların üçte ikisini ortadan kaldırarak MOG antikor tespitinin özgüllüğünü önemli ölçüde arttırmıştır (32,44). Ek olarak, insan IgG1'i hedef alan sekonder antikorlar IgG2, IgG3 veya IgG4 alt sınıflarına sahip hastaları tanımlamada başarısız olabilir (28).

Flow sitometri ve immunfloresan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek iki okuma yöntemidir. Brilot ve ark.'nın çocuklarda klinik izole sendrom (KİS) ve ADEM olgularının %40'ında MOG-IgG pozitifliği saptanmıştır (45). Di Pauli ve ark.'nın çalışmasında %44 ADEM olgusunda MOG-IgG seropozitif olarak saptanmıştır. Ayrıca MS, KİS, diğer nörolojik hastalıklarda nadiren tespit edilmiş, sağlıklı bireylerde hiç seropozitiflik saptanmamıştır (27).

Genel olarak söylenirse sağlıklı veya nörolojik kontrol gruplarında hücre temelli tetkiklerin %70'inden fazlasında spesifitesi %100'dür. MS olmayan idiopatik demiyelinizan sendromların %28'inde MOG antikorları pozitifdir (25). Bu hastalar genellikle ADEM, aquaporin-4 (AQP4) negatif nöromiyelitis optika spektrum hastalığı (NMOSD), optik nörit, miyelit, ensefalit ve diğer sınıflandırılmamış sendromlar tanısı alır ve MOG antikorları klinik olarak kesin MS'den ziyade MS olmayan demiyelinizan hastalıklar için bir biobelirteçtir (8).

Tablo-1: Delta MFI (ing.Mean Florescence Intensity) ve MFI oranlarına göre pozitiflik değerleri (KOÇ Üniversitesi Hastanesi Laboratuvarı)

	Erişkin	Çocuk
Net negatif	Delta MFI ve MFI oranı negatif	
Sınırdaki negatif	Delta MFI veya MFI oranından birisi pozitif	
Sınırdaki pozitif	Delta MFI=275-1000	Delta MFI=420-1000
Net pozitif	Delta MFI>1000	Delta MFI>1000



Şekil-1: Delta MFI oranları ve pozitiflik değerleri

2.3. MOG ANTİKORLARININ SAPTANMASI İÇİN ÖNERİLER

2018’de bağımsız iki grubun yaptığı çalışmalarda MOG antikorlarının tespit edilme metotları ve MOG antikorları ile ilişkili demiyelinizasyon kriterler önerilmiştir. Özet olarak bu öneriler tam uzunlukta MOG içeren hücre temelli testlerin kullanımı, IgG1- spesifik ya da IgG-Fc sekonder antikorların kullanımı, ikinci bir yöntemin doğrulama olarak kullanılması ve ölçümlerin sadece serum örneğinden yapılmasıdır (9,46).

MOG antikor titreleri hastalık süresince dinamik değişiklikler gösterir ve hastalık prognozunu ön görmede kullanılabilir (25). Uzun süreli klinik gözlemsel araştırmaların bazılarında, kısa sürede MOG-IgG’si seronegatifleşen hastalarda

hiç nüks olmadığı ya da nadir nüks olduğu, klinik nüksleri olan hastaların da sıklıkla kalıcı seropozitif duruma sahip olduğu gösterilmiştir (47).

Zhou ve ark. MOG işiklili demiyelinizan hastalık (MOGAD) hastalarının azatioprin (AZA) ve oral metilprednizolon tedavisi sonrası MOG-IgG serokonversiyonu görülebildiğini raporladılar (48). Bu nedenle farklı klinik alt tipleri belirleyebilmek için hastaların takibinde tekrarlayan MOG antikor testleri yapılmalıdır (35).

2.4. DEMİYELİNİZAN HASTALIKLARDA MOG ANTİKORLARI

Hücre temelli testlerle yapılan son çalışmalarda MOG-IgG, aquaporin-4 (AQP4) negatif NMOSD ve optik nöritlerle yakın ilişkili saptanırken, MOG-IgG sağlıklı kontrollerde, diğer inflamatuvar olmayan veya inflamatuvar nörolojik hastalıklarda bu metodla nadir olarak saptanır (38,45,49-51). Bu da MOG-IgG'nin demiyelinizan hastalıklara yüksek spesifik olduğunu göstermektedir (25).

2.4.1. Multipl Skleroz'da MOG Antikorları

ELISA veya immunblot yöntemleriyle MS hastalarında MOG antikor pozitifliği %20 civarındadır (25). Sağlıklı bireylerin de %10'undan fazlasında antikorların saptanabilmesi bu metodolojilerin güvenilirliği konusunda sorunlar ortaya çıkartır (8,27). Hücre temelli testlerin spesifikliği ve metodolojik avantajları sonrasındaki çalışmalarda relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS), primer progresif multipl skleroz (PPMS)'de ağırlıklı olarak MOG antikorları negatiftir (28). Yapılan bir çalışmada 685 MS hastasının sadece 2'sinde MOG antikorları pozitif saptanmıştır ve bu MOG antikorlarının MS fenotipinde istisnai olduğunu düşündürür (52). Benzer olarak birkaç araştırma MOG antikorlarının, MS hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranda bulunduğunu gösterilmiştir (50). Ancak birçok çalışma MOG antikor düşük titrelerinin, hastalığın özgüllüğü ile ilişkili olmadığını çok sayıda MS hastasında ortaya koyarak doğrulamıştır; MS hastalarında MOG antikor net seropozitifliği genellikle optik nörit, transvers miyelit (TM), beyin sapı ve beyinde demiyelinizan lezyonlar gibi MOGAD'da yaygın gözlenen klinik özellikler ile ilişkilidir. Ek olarak, MS hastalarında MOG antikor pozitifliğinin prognostik değeri yoktur (53). Bir diğer yandan BOS oligoklonal IgG bantlar, MS için belirteçken MOGAD hastalarının %90'ına yakınında görülmez (54,55).

2.4.2. NMO Hastalıklarında MOG Antikorları

MOG antikorları ilk olarak AQP4 antikor negatif NMOSD hastalarında tanımlanmış(56), sonraki çalışmalarla bulgular desteklenmiştir (57–59). AQP4 negatif NMOSD hastalarında MOG antikor pozitifliği yaklaşık %25'tir (5,27).

Bilateral optik nörit ile MOG antikorlarının arasında güçlüğü ilişki bulunurken, MS hastalarında bu bulgu nadir görülür (21,60,61). Anti-MOG optik nörit hastalarında optik disk ödemi, anti-AQP4 (+) optik nöritlerden ayırımı sağlayan yeni bir antitedir (60,61).

Ek olarak AQP4 antikorları ile beraber MOG antikorlarının ELISA yöntemi ile saptandığı rapor edilmiş, ancak hücre temelli testler ile ikili seropozitiflik yaygın görülmemektedir (55).

2.4.3. ADEM'de MOG Antikorları

Akut disemine ensefalomyelit (ADEM) tanısı alan hastaların %40'ında MOG antikorları pozitif olarak bulunmuştur (43,44). Yüksek MOG antikor pozitifliği olan ADEM hastalarının MR görüntülemelerinde geniş bilateral serebral lezyonlar ve LETM ile klinik olarak MOGAD özellikleri saptanmıştır(62). MOG antikor pozitif ADEM'ler MS taklitçisi gibi davranabilir ancak bunlar tipik MS'ten optik nörit ve LETM gibi klinik özelliklerle ayrılır (24).

2.5. MOG ANTİKOR İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Bazı klinik tablolar MS, NMOSD veya diğer demiyelinizan hastalıklarda ve MOGAD'da görülebilmeye rağmen farklı özelliklerle bu tablolar birbirlerinden ayrılır.

MOGAD hastalarının optik nöriti şiddetli vizyon kaybı özellikleri göstermesine rağmen göreceli olarak NMOSD'e göre daha iyi vizyon düzelmesi sağlar (63). Başka bir çalışmada MOGAD hastalarının optik nöritlerinde genellikle uzun segment optik sinir tutulumu, anterior tutulum ve perinöral yumuşak doku tutulumu gösterilmiştir (64).

MOGAD hastalarının %20.7-40'ı tipik olarak ensefalit, nöbetler, ensefalopati, kusma, baş ağrısı, meningeal irritasyon bulguları, intrakranial hipertansiyon, BOS pleositozu ve kortikal lezyonlar ile prezente olur (65,66).

2018’de MOGAD için iki farklı tanısal kriter tanımlanmış olup kriterlerden biri “MOG ensefalomyeliti” (45), diğeri “MOG-IgG ilişkili hastalık” (9) olarak tanımlanmıştır. İki diagnostik kriterde de MOG serum antikor pozitifliği olması gerekliliği vurgulanmıştır. Jarius ve ark. Kriterlerinde, klinik prezentasyon olarak ON, TM, beyin sapı ensefaliti yada ensefalit görüldüğünü ve MRI veya elektrofizyolojik olarak MSS demiyelinizan hastalığı ile uyumlu olması gerektiğini ileri sürer (45). Lopez-Chiriboga ve ark.’nın kriterlerinde “MOG-IgG ilişkili hastalıklar” ADEM, ON, kronik relapsing enflamatuvar optik nöropati, TM, demiyelinizan ensefalopati ya da beyin sapı sendromunun yaygın olarak görüldüğü ve diğer ayırıcı tanılar dışlanması gerekliliği belirtilir (9).

MOG antikorları MSS hasarına bağlı olarak diğer otoimmün hastalıklarda da ortaya çıkabilir. Aynı zamanda bir çalışmada MOGAD hastalarında (%11.9) AQP4 IgG pozitif NMOSD hastalarıyla (%0.6) kıyaslandığında NMDA reseptör antikor pozitifliğinin daha sık olarak eşlik ettiği saptanmıştır (67). MOG antikoru ve NMDA reseptör antikoru birlikte pozitif olan hastaların ensefalit ve demiyelinizasyon olarak iki farklı sendromu, tipik MOGAD (68) veya tipik NMDA reseptör antikor ensefalitine göre daha fazla klinik çeşitlilikte semptomu bulunur (69).

Multipl skleroz ve AQP4 seropozitif NMOSD gibi relaps özelliği gösteren hastalıkların aksine MOGAD monofazik özellik ya da relaps özelliği gösterebilir (12,14,70,71).

Son olarak 2023’te Banwell ve ark. Tarafından yayınlanan International MOGAD Panel önerilerine göre kriterler şu şekilde belirlenmiştir (72).

MOGAD TANI KRİTERLERİ (A, B VE C seçenekleri olmalı)			
A. TEMEL KLİNİK DEMİYELİNİZAN OLAY	Optik Nörit		
	Miyelit		
	ADEM		
	Monofokal veya polifokal Serebral defisit		
	Beyin sapı veya Serebellar defisit		
	Serebral kortikal Ensefalit (Sıklıkla nöbetle)		
B. POZİTİF MOG-IgG TESTİ	Hücre Bazlı Serum Tahlihi	Net Pozitif ++	Ek özellik gerektirmez
		Düşük Pozitif +/-	• AQP-4 IgG Seronegatif ve
		Bildirilmiş titrasyon olmadan Pozitif	• >=1 destekleyici klinik veya MRI bulgusu
		Negatif fakat CSF+	
***DESTEKLEYİCİ KLİNİK veya MRI BULGUSU	OPTİK NÖRİT	• Bilateral eş zamanlı klinik tutulum • Longitudinal optik sinir tutulumu(>%50 optik sinirin uzunluğu) • Perinöral optik kılıf tutulumu • Optik disk ödemi	
	MİYELİT	• Longitudinal ekstensif miyelit • Santral cord lezyonu veya H-sign • Konus lezyonu	
	BEYİN, BEYİNSAPI VEYA SEREBRAL SENDROM	• Supratentöriyel ve çoğunlukla infratentöriyel beyaz cevherde multipl tanınlanmış T2 hiperintens lezyonlar • Derin gri cevher tutulumu • Pons, Mid serebellar pedikül veya medulada kötü tanımlanmış T2 hiperintens lezyonlar • Meningeal kontrastlanma olan veya olmayan kortikal lezyon	

Şekil-2: MOGAD yeni tanı kriterleri (Banwell MOGAD paneli konsensusu, 2023)

2.5.1. MOG Antikor İlişkili Hastalıkların Klinik Özellikleri

Optik nörit erişkinde en sık rastlanan klinik bulgudur ve çocuklarda da ADEM eşlik etsin etmesin optik nörit en sık bulgu olarak izlenir (31,71). Transvers miyelit bir diğer yaygın tutulum olarak saptanmaktadır (10,14,31). Daha az sıklıkla serebral kortikal ensefalit, beyin sapı ve serebellar demiyelinizan atak, tümeaktif beyin lezyonları, kranial nöropatiler, progresif beyaz cevher hasarı ve lökodistrofiler izlenir.

2.5.1.1. Optik Nörit ve Optik Sinir Tutulumu

Serumda bakılan MOG-IgG ilişkili optik nörit hastalarında optik disk ödemi genellikle fundoskopide görülebilir (45-95%) (24,73). Papilödem orta şiddetli veya şiddetlidir (60,73). Bilateral optik nörit MOGAD'da(%31-58), MS'e göre (%5'ten daha az) (74) ve anti-AQP4 (+) NMOSD (%13-37)'ye göre daha sık olarak görülür (74,75). Optik nörit MOG hastalarında her yaşta görülebilir ve relapsları sıklıkla unilateraldir (10,16,73,75-77). Kortikosteroid sonrası görme keskinliğinde düzelme genellikle tam veya tama yakındır (14,16,32,70,74). Kortikosteroid kesme veya doz azaltma sırasında relapslar olabilir (10,14,16,60,74). Hepsi ele alındığında MOG-IgG ilişkili optik nöritli hastaların %30-50'sinde relaps görülmektedir (78).

2.5.1.2. Transvers Miyelit ve Spinal Tutulum

MOG-IgG ilişkili transversmiyelit izole olabilir, ADEM'e veya optik nörite eşlik edebilir (79–81). MOG-IgG antikor ilişkili TM atakları %50'den fazla hastada orta şiddetli veya şiddetlidir (EDSS >4) (82). Hastaların çoğunda iyi ya da mükemmel motor iyileşme görülür (79–81). Ancak mesane, bağırsak ve seksüel disfonksiyonlar kalıcı olabilir (14,79,81). Rekürren TM ataklarının, MSS'nin başka bölgelerinde demiyelinizasyon olmaksızın görülmesi nadirdir (83).

2.5.1.3. Beyin ve Beyin Sapı Tutulumu

MOG-IgG ilişkili hastalıkta beyin ve beyin sapı tutulumları ADEM, serebral kortikal ensefalit, beyin sapı sendromları, serebellar semptomlar görülebilir (78). ADEM, MOG-IgG (+) çocuklarda görülen en sık sendromdur (78). MOG-IgG, pediatrik ADEM'lerin %50'sinden fazlasında saptanırken erişkin ADEM'lerde sıklığı azalmıştır (52).

Area postrema ve orta beyin tutulumu episodik bulantı ve kusmalar beyin sapı tutulumu olan hastaların küçük bir kısmında görülebilir (84,85). Tümefaktif lezyonlar hayatı tehdit edici subfalksiyan veya tentorial herniasyonlara neden olabilir (86).

Serebral ensefalitler ateş, baş ağrısı, bilinç değişikliği, nöbetler %6.7 (285 hastanın 19'u) oranında MOG-IgG (+) olan hastalarda görülebilir (87–89). MOG-IgG ilişkili nöbet ve kortikal lezyonlar FLAMES (Flair Hiperintens Lezyonlar MOG ensefaliti ve nöbetler) olarak tanımlanmıştır (78).

2.5.2. MOG Antikor İlişkili Hastalıklarda MR Görüntüleme

MRG tanıda ve atakların görüntülenmesinde, diğer hastalıkların dışlanması ve takipte önemli yer tutmaktadır (90,91). Ayrıca son yıllarda beyin, optik sinir, spinal kord lezyon paternlerinde MS, NMOSD ve MOGAD hastalarında farklılıklar tespit edilmiştir (20).

2.5.2.1. Kranial MR Görüntüleme Özellikleri

2017 McDonald kriterlerinde uzayda yayılım kriterleri olarak bilinen juktakortikal, periventriküler, infratentorial ve spinal kord tutulumlarına kortikal lezyonlarda eklenmiştir (20). Kortikal lezyonlar erişkin progresif MS hastalarının %90'ından fazlasında görülmektedir (92). Kortikal lezyonlar hastalık

progresyonu ve MS hastalarındaki kognitif yıkım ile ilişkilidir (93). Kortikal lezyonlar anti-AQP4 (+) NMOSD hastalarında ve MOGAD hastalarında nadir görülür (20). Bir çalışmada 10 NMOSD hastasında 7 Tesla MRG ile hiç kortikal lezyon saptanmamıştır (94). Başka bir çalışmada 30 MS hastasının 20'sinde (%66.7) kortikal lezyonlar saptanırken NMOSD hastalarında kortikal lezyon saptanmamıştır (95). Son araştırmaları da içine alan 91 hastalık seride (31MS, 30 anti-AQP4 (+) NMOSD, 30 MOGAD) kortikal lezyonlar MS hastalarının %73'ünde, anti-AQP4 (+) NMOSD hastalarının %3'ünde, MOGAD'ların %3'ünde görülmüştür (96).

MS lezyonları histopatolojik olarak santral venlerin çevresinde tanımlanır (97,98). Santral ven işareti (SVİ) lezyonun içerisinde lineer hipointensite olarak hassas MRG sekanslarında (örneğin T2 sekansında) saptanır ve etrafını lezyonun oluşturduğu venül veya küçük ven alanına karşılık gelir (97). Önemli çalışmalar tanısal olarak 3T ve 1.5T arasında MS ve inflamatuvar vaskülopati hastalarında belirgin hassasiyet farkı saptamamıştır (99). Santral ven işareti istatistiksel olarak MS hastalarında (32.9 [$\pm$ 21.7]), NMOSD hastalarına (3.1 [$\pm$ 1.9]) ve MOGAD hastalarına MOGAD (0.8 [$\pm$ 1.9]) göre yüksektir. Ancak MS ve MOGAD arasında istatistiksel olarak belirgin fark görülmemiştir ($p= .272$) (96) Araştırmacılar SVİ'nin MS ve NMOSD arasında en iyi ayrımı yaptığı ancak MOGAD'da ayrım yapmadığını öne sürmüşlerdir (20).

MOGAD'da hastalık başlangıcında kranial MR bulguları %45 erişkin hastada görülmektedir (12,100). MOGADOR (erişkin MOGAD) çalışmasında lezyonların büyük oranı talamus ve ponsta, ama diğer çalışmalarda lezyonlar sıklıkla subkortikal beyaz cevher ve internal kapsülde saptanmış olup pons lezyonlarında belirgin farklılık saptanmamıştır (72,101–104). Tipik olarak az sayıdadır (3 ya da daha az) ve “fluffy” yani gri madde veya subkortikal beyaz madde ile sınırları iyi ayrılamaz belirgin sınır göstermez şekildedir (101). Persistan olarak T1 hipo lezyonların görülmesi MS'e kıyasla nadirdir (105).

Tümeffaktif lezyonlar belirgin olarak MOGAD (%22) hastalarında NMOSD (%5) hastalarına göre yaygındır ve hayatı tehdit edici subfalksiyan ve transtentoriyal herniasyonlar görülebilir (106).

ADEM erişkin MOGAD hastalarında (%5.6) nadir bir prezentasyon şeklidir (12).

Gadolinium tutan lezyonlar genel olarak nodular olarak tanımlanır genellikle de açık halka şeklinde değildir (20). Gadolinium tutan lezyonlar NMOSD ve MOGAD hastalarının beyin ve miyelit ilişkili ataklarında %44-%65 oranında bulunur ve MS hastalarında (%74) sıklığı daha fazladır (12). Spesifik olmayan beyin sapı çevresi leptomeningeal tutulum ve kortikal tutulum (kortikal ensefalit ile) da tanımlanmıştır (78).

Takiplerde T2 lezyon rezolüsyonu MOGAD'da, NMOSD ve MS hastalarına göre daha yaygın olarak görülür, bu üç klinik durum arasında önemli ayrımlardan birisidir (96,107). Ovoid periventriküler "Dawson parmakları" lezyonlar MOGAD'da nadiren görülür (108).

Tek taraflı veya iki taraflı fluffy infratentoriyal lezyonlar MOGAD'da siktir, MS ve anti-AQP4 (+) NMOSD hastalardan ayırmakta önemlidir (101,109).

Tek taraflı veya iki taraflı talamus ve bazal ganglia lezyonları MOGAD'da NMOSD ve MS'e göre yaygındır (12,110,111).

Diffüz medulla, pons, beyinsapı lezyonları MOGAD ve anti-AQP4 (+) NMOSD'de yaygındır ancak MS'de görülmez (112).

Son çalışmalarda serebellar pedinkül lezyonlarının belirgin olarak MOGAD'da (%46), anti-AQP4 (+) NMOSD'de (%10), MS'de (%10) olarak görüldüğü saptanmıştır (20).

Yukarıda Tablo-2'de bahsedilen International MOGAD Panel kriterlerinde de MRG tutulum parametreleri ayrıntılı olarak yerini almıştır (78).

Tablo-2: MOGAD yeni tanı kriter önerileri (2023 Banwell ve ark. Uluslararası MOGAD paneli konsensüsü)

MOGAD TANI KRİTERLERİ (A, B VE C seçenekleri olmalı)			
A. TEMEL KLİNİK DEMİYELİNİZAN OLAY	Optik Nörit		
	Miyelit		
	ADEM		
	Monofokal veya polifokal Serebral defisit		
	Beyin sapı veya Serebellar defisit		
	Serebral kortikal Ensefalit (Sıklıkla nöbetle)		
B. POZİTİF MOG-IgG TESTİ	Hücre Bazlı Serum Tahlihi	Net Pozitif ++	Ek özellik gerektirmez
		Düşük Pozitif +/- Bildirilmiş titrasyon olmadan Pozitif Negatif fakat CSF+	• AQP-4 IgG Seronegatif ve • >=1 destekleyici klinik veya MRI bulgusu
***DESTEKLEYİCİ KLİNİK veya MRI BULGUSU	OPTİK NÖRİT	- Bilateral eş zamanlı klinik tutulum - Longitudinal optik sinir tutulumu(>%50 optik sinirin uzunluğu) - Perinöral optik kılıf tutulumu - Optik disk ödemi	
	MİYELIT	- Longitudinal ekstensif miyelit - Santral cord lezyonu veya H-sign - Konus lezyonu	
	BEYİN, BEYİNSAPI VEYA SEREBRAL SENDROM	- Supratentöriyel ve çoğunlukla infratentöriyel beyaz cevherde multipl tanımlanmış T2 hiperintens lezyonlar - Derin gri cevher tutulumu - Pons, Mid serebellar pedinkül veya medulada kötü tanımlanmış T2 hiperintens lezyonlar - Meningeal kontrastlanma olan veya olmayan kortikal lezyon	

2.5.2.2 Spinal Kord MR Görüntüleme Özellikleri

“Uzun segment transvers miyelit (İng. Longitudinally extensive transvers myelitis, LETM)” üç veya daha fazla vertebra boyunca uzanan ve aksiyelde medulla spinalisin %50’den fazlasını tutan miyeliti tanımlanır (113). 2015 kriterlerinde LETM, NMOSD için karakteristik MRG özelliği olarak tanımlanmıştır (114,115). Ancak LETM, MOGAD, nörosarkoidoz, paraneoplastik miyelopati, GFAP ensefalomiyeliti gibi nöroinflamatuvar durumlarda da görülebilir (114). MS’te daha sıklıkla üç vertebradan daha kısa tutulum “kısa segment transvers miyelit (İng. Short transvers myelitis, STM)” görülür (116). MS lezyonları en sık servikal (%50-60), üst torasik (%20-45) bölgede görülürken, alt torakal ve konus medullaris lezyonları az sıklıktadır (117). MS’te miyelit lezyonları periferde (lateral veya dorsal) yer almaktadır (20). T2 hiperintens lezyonlar MS’te aksiyelde kama şeklinde ve sagittalde ovoid olarak izlenir (118).

Erişkin MOGAD hastalarının yaklaşık %20’sinde miyelit görülmektedir (100). MOGAD hastalarının MRG’sinde spinal lezyon, LETM veya STM görülebilir, LETM %60-80 spinal kord lezyonunda görülür (119). Atak durumunda bile parankimal tutulum MOGAD hastalarında, NMOSD ve MS’e göre daha az görülmektedir (20). Spinal kord leptomeningeal tutulumu daha yaygın olarak görülebilir (119). Spinal kord gri madde tutulumu daha sıktır bu aksiyelde “H” paterni, sagittalde lineer santral T2 hiperintensitesi olarak görülür (20). MOGAD miyelitinde santral kanal akut lezyonuna “psödo-dilatasyon” eşlik edebilir ve fizyolojik santral kanal dilatasyonunu taklit edebilir (120). Atrofi yaygın görülmemektedir ve spinal görüntüleme anormallikleri klinik düzelme sonrası düzelebilmektedir (121).

1000 hasta ile yapılan bir çalışmada 863 MS hastasının yalnızca 11’inde (%1.3), anti-AQP4 (+) 150 hastanın 9’unda (%6), MOG antikoru pozitif 27 hastanın 7’sinde (%26) konus tutulumu gözlenmiştir (122).

Dorsal köklerin kontrast tutulumu MOG antikoru bulunan transvers miyelit hastalarında tanımlanmıştır (119,123).

MOG antikoru taşıyan transversmiyelit hastalarının yaklaşık %50’sinde kauda ekuina ve pial kontrast tutulumu bildirilmiştir (79,81,123,124).



Şekil-3: Literatürden alıntılanan örnek görüntülerde A) MS hastasına ait kısa segment servikal lezyon B) MS hastasına ait lezyonun aksiyel görünümü C) NMOSD hastaya ait uzun segment transvers miyelit D) NMOSD hastasına ait aksiyelde %70'ten fazla santral tutulum ve parlak lezyon E) MOGAD hastasına ait konus lezyonu F) MOGAD hastasına ait H işareti bulgusu (Contententi ark., 2023)

2.5.2.3. Optik Sinir MR Görüntüleme Özellikleri

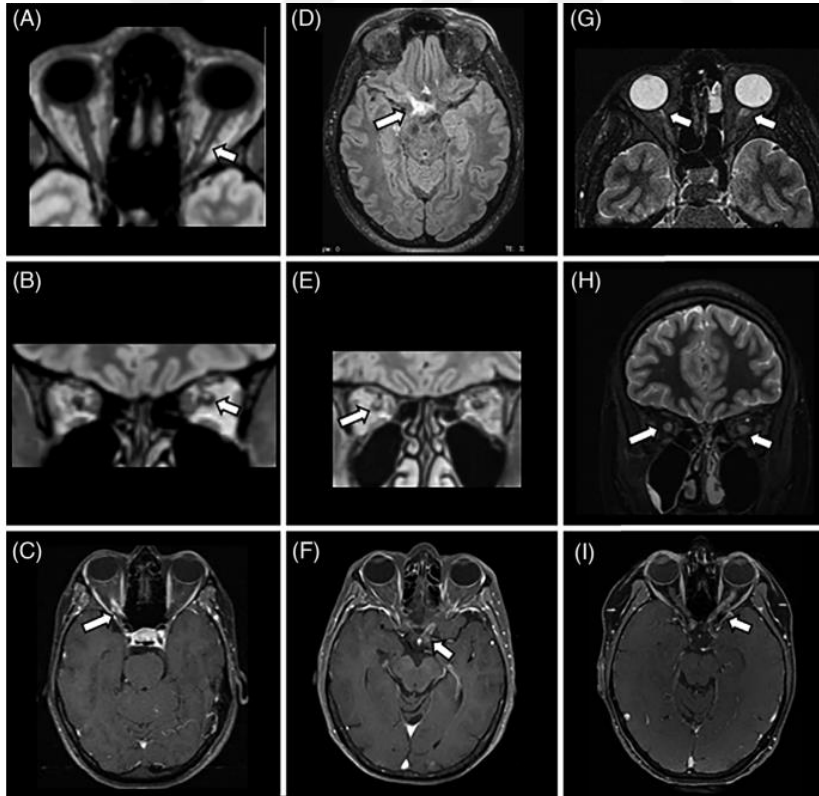
Optik nörit NMOSD ve MOGAD'ın en sık klinik prezentasyonudur ve MS'in aksine sıklıkla bilateral ve rekürren optik nörit olarak görülür (23). Orbital MRG LATAM (Latin Amerikan) konsensusunda inflamatuvar optik nörit ataklarında, tüm hastalarda önerilmektedir (125).

Anti-AQP4 (+) ilişkili optik nörit lezyonlarında posterior segment tutulumu, uzun segment tutulum (optik sinirin %50'sinden fazla), kıyazma tutulumu görülen bulgulardandır(91,104,125,126). Bilateral optik sinir lezyonları

NMOSD'ye bağı gelişen optik nörit hastalarının hastalık başlangıcında %46.6 olarak bildirilmiştir (127).

MOGAD ise optik sinir kılıfını etkiler ve orbital yağ dokuya uzanan gadolinyum tutulumu yapar ve %80 hastada optik sinirin %50'sinden daha uzun tutulum görülür (73,128). Sıklıkla ödematöz, tortiyöz, genişlemiş optik sinir gözlenir (111,128). Lezyonlar optik sinirin anteriorundadır, kiyazma ve retrokiyazmatik traktus korunmuştur (20). Ramanthan ve ark bir çalışmasında optik sinir başı ödemi MOGAD (10/19, %53) hastalarının yarısından fazlasında, anti-AQP4 (+) NMOSD (1/11, %9) hastalarının sadece birinde gözlenmiş olup MS'lilerin (0/11, %0) hiçbirinde gözlenmemiştir (23). Bu MOGAD'ın diğer inflamatuvar hastalıklardan ayırımında önemli bir karakteristik özelliktir (129).

MS ilişkili optik nörit klasik olarak sıklıkla retrobulbar, tek taraflı, kısa segment tutulum ve daha az belirgin kontrastlanma özellikleri gösterir (23,113,130).



Şekil-4: Literatürden alınan MR görüntülerinde A ve B, MS hastasına ait intraorbital kısa lezyon C) MS hastasına ait intrakanaliküler kısa lezyon, D ve F NMOSD hastasına ait kiyazma lezyonu, E) NMOSD hastasına ait optik sinir

lezyonu, G ve H MOGAD hastasına ait optik sinir kılıf tutulumu, I) MOGAD hastasına ait tek taraflı uzun segment ödemli tutulum (Contentti ve ark., 2023).

2.6. MOG HASTALARINDA MR VOLÜMETRİ

MS hastalarında toplam beyin atrofisi hastalık için ve uzun dönem klinik engellilik için iyi bir prediktördür (131). MOGAD hastalarının MR beyin ak madde ve gri madde volümlerinde sağlıklı gönüllülere göre farklılık saptanmamıştır (22,132).

Lokelize gri madde yapılarının volümünde azalma olup olmadığı konusunda çelişkili sonuçlar saptanmıştır (22,133). Zhou ve ark.'nın çalışmasında frontal, temporal loblarda, talamus, hipokampus, ak madde optik radyasyosunda, anterior/posterior korona radiatada atrofi tariflemiştir (134). Messina ve ark.'nın, MS ve MOGAD hastalarında sağlıklı kontrollere göre gri madde volüm azalmasını göstermiştir (135). 22 MOGAD hastasının incelendiği bir çalışmada total beyin volümü, gri cevher ve beyaz cevher volümleri 1.yıl kontrollerinde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada derin gri madde ve serebellumda da MOGAD grubunda sağlıklı kontrollere düşüklük saptanmıştır (136). Yapılan bir çalışmada MOGAD, NMOSD, MS hastaları karşılaştırılmış olup sağlıklı kontrollere göre beyin volüm ölçümleri düşük olarak saptansa da istatistiksel anlamlı fark talamus volümü dışında saptanmamış, talamus volümü MOGAD grubunda diğer hasta gruplarına göre anlamlı düşük saptanmıştır (137).

2.7. MOG HASTALARINDA BOS BULGULARI

MOG antikör pozitif hastalarda BOS pleositozu, 5 veya daha fazla lökosit, hastaların %50'sinde ilk demiyelinizan atakta saptanabilir (78). %12 veya daha fazla hastada 100'ün üzerinde lökosit görülebilir (54,138). MOG hastalarının %30'unda protein artışı görülebilirken diğer demiyelinizan hastalıklar ile ayırım olarak kabul edilmemektedir (138).

Intratekal üretilen oligoklonal bandlar güçlü olarak MS tanısını düşündürür (78). MS hastalarının tanısında oligoklonal bant (OKB) pozitifliği hastaların %95'inde görülen önemli bir bulgudur (139,140). 2017 revize McDonalds kriterlerinde de zamanda yayılım kriteri olarak karşımıza

çıkılmaktadır. Unutulmamalıdır ki; OKB tip 2 pozitifliği olmaması MS tanısını dışlatan bir bulgu değildir (141,142). MOG antikorlu hastaların ise %20'sinde oligoklonal bandlar saptanabilir (54,138).

2.8. AKUT TEDAVİ

MOGAD atakları steroidle sıklıkla oldukça iyi yanıtılır ve birçok araştırmacı yüksek doz kortikosteroid tedavisini akut MOGAD ataklarında birinci basamak tedavi olarak önermektedir (10,11,143,144). Gözlemsel çalışmalar optik nöritte tedavinin erken başlanmasıyla görsel sonuçlarda önemli etkisi olduğunu ortaya koymaktadır (143,145–147). Ancak steroid tedavisi almadan spontan düzelen MOGAD optik nörit vakaları da literatürde yer almaktadır (147,148). Yüksek doz steroid tedavisi olarak 1g intravenöz metilprednizolon (IVMP) 5 gün olarak kullanılması en yaygın kabul edilen görüştür (149,150). Birçok gözlemsel çalışma relaps riskini azaltmak için, steroidlerin 1-2 ay süresince basamaklı olarak azaltılmasını önermektedir (16,143,151–153).

Plazma değişimi (PLEX) ve immün adsorpsiyon (IA) tedavileri kortikosteroidle yanıtız hastalarda başarıyla kullanılabilen tedavilerdir (154–159).

Akut MOGAD atak tedavisinde intravenöz immünglobulin (IVIg)'in tedavide kullanımına ait yayınlanmış çalışma olmamakla beraber, çok merkezli retrospektif bir çalışma IVIg'in akut MOGAD atak tedavisinde kullanımında iyi sonuçlar ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (154–158,160,161).

2.9. KORUYUCU TEDAVİ

MOGAD hastalarının %50'si monofazik hastalık seyri gösterir ve uzun süreli immün supresif koyurucu tedavi gerekmebilir (147,162). %25 MOGAD hastası seronegatif hale gelir ve bu monofazik hastalık seyri ile ilişkilidir (31,46,47,163). Uzun süreli MOG-IgG seropozitifliği relapslarla ilişkili olarak bulunmuştur (164). Erişkinde relaps riski çocuklara göre daha fazladır ve relapslar kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (150).

Temel koruyucu tedavi oral steroid, azatioprin (AZA), mikofenil mofetil (MMF), rituksimab (RTX), tosilizumab gibi NMOSD hastalığında da onay almış ilaçlardır ve ek olarak IVIg kullanılabilir (165,166).

Birçok çalışma oral kortikosteroidlerin atakları önlemede etkin olduğunu göstermiştir (14,16,167). İmmüsupresif ajanları oral steroidler ile köprüleme tedavisi yapmak daha iyi tedavi sonuçları gösterir (10,16).

AZA ve MMF iyi tolere edilebilen, MOGAD hastalarında koruyucu tedavide efektif olduğu gösterilmiş dar spektrumlu immüsupresan ilaçlardır (168–170).

RTX'in MOGAD hastalarında etkinliği ile ilgili randomize klinik çalışma yoktur (164). Meta-analizler, RTX'in relapsları ve EDSS skorunu azaltmada NMOSD hastalarından daha az olsa da etkin olduğunu göstermiştir (171,172).

Son yapılan çalışmalarda IVIg tedavisinin MOGAD hastalarında umut verici bir tedavi olabileceği düşünülmektedir (144). Yakın zamanlı yapılan çok merkezli bir çalışmada retrospektif olarak, RTX, AZA, MMF ve IVIG devam tedavisi alan 70 MOGAD hastası karşılaştırılmıştır. En düşük yıllık relaps oranı “annualized relapse rate” (ARR), IVIg grubunda saptanmıştır. Kötüleşen hastaların oranı; IVIg alanlarda %20, AZA %59, RTX %61 ve MMF %74 olarak saptanmıştır (168). IVIg tedavisi 1-2g/kg 4 haftada bir uygulaması erişkin MOGAD hastalarında relapsları sıklığını azaltmıştır (168,171).

2.10. PROGNOZ

Erişkin MOGAD hastaları pediatrik hastalara göre daha sık hastalık epizodları ve daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkilidir (14,173–175). MOG-IgG serostatusu genellikle hastalık gidişinin prediktörüdür ve serokonversiyon daha düşük relaps riski ile ilişkilidir (14,47,151). MOGAD hastalarında relapslar genellikle ilk ataktan sonraki 6 ay içerisinde görülmektedir. Relapslar oral kortikosteroid tedavilerin azaltılması veya kesilmesinin ilk 2 ayında görülme eğilimindedir (16,101). Ramanathan ve ark.'nın çalışmasında EDSS medyan 1 olarak saptanmıştır (16) Hastalık atakları klinik ve radyolojik olarak tam iyileşme ile sonuçlanabilmektedir. Pediatrik MOGAD ile ADEM tanılı hastaların %70'inde klinik ve radyolojik tam düzelme tariflenmektedir (70,71). Hastalık genellikle relapslar olmadan seyretmekte ve progresif fazı bulunmamaktadır.

MOGAD sık relapslar ile gitse dahi NMOSD hastalarından daha az özürlülükle seyrettiği düşünülmektedir ancak hastalar arasında değişiklikler de bildirilmektedir (73,176,177).

	MOGAD	AQP4-IgG seropozitif NMOSD	Multiple skleroz
Pediyatrik başlangıç	Sık	Son derece nadir	Seyrek
Cinsiyet	E=K	K>E	K>E
Hastalık seyri	Monofazik veya tekrarlaya	Çoğu zaman tekrarlayan	Başlangıçtan itibaren tekrarlayan, sekonder progresif, primer progresif
Optik sinir			
İlk görme keskinliği	Sıklıkla şiddetli etkilene	Çoğunlukla ciddi şekilde bozulmuş	Hafif-orta etkilene
İlk iyileşme	Genellikle olumlu	Kötü iyileşme riski	Genellikle olumlu
MRI lezyon özellikleri	Sıklıkla bilateral ve anterior başlangıç	Başlangıçta iki taraflı veya tek taraflı,	Tek taraflı, kısa segment, anterior
	Uzun segment	sıklıkla posterior ve sıklıkla uzunlamasına genişleyen	
	Optik sinir kılıfı tutulumu görülebilir	kişisel ve optik sinir tutulumu mevcut olabilir	
Optik sinir başı	Orta ila şiddetli ödem tipik	MOGAD'dan daha az	Hafif ödem olabilir ciddi ödem nadir
Spinal kord			
İlk defisit	Şiddetli	Şiddetli	Hafif veya orta
Motor fonksiyon	Tedaviden sonra mükemmi	Nüksmelerle birlikte kötü iyileşme veya motor bozuklukların kötüleşmesi riski	Genellikle iyidir ancak hastalığın ilerleyici evresinde motor bozukluk riski vardır
Sfinkter, mesane ve erektile fonksiyon	İyi motor iyileşmesine rağmen rezidüel sfinkter ve erektile bozukluk riski	Değişken rezidüel mesane bozukluğu	Hastalığın ilerleyici evresinde mesane bozukluğu riski
Omurilik MRI lezyon özellikleri	Tek veya birden fazla uzunlamasına geniş lezyonlar, H işaretine yol açan gri madde tutulumu, konus lezyonları karakteristiktir	Genellikle kordun enine çapının tamamını kapsayan ve parlak benekli lezyon görünümüne sahip olabilen, uzunlamasına geniş tek lezyon; konus nadiren tutulur	Çoğunlukla çoklu fokal kord lezyonları genellikle posteriordur ve kordonun kesit alanının yalnızca bir kısmını içerir konus nadiren tutulur
Beyin			
Klinik	Ensefalopati, nöbetler, fokal defisitler ve serebral kortikal ensefalit, Optik nörit veya miyelit	Area postrema semptomları, hıçkırık, aşırı uyku hali veya fokal nörolojik defisitler, Optik nörit veya miyelit	Fokal veya polifokal nörolojik defisitler yaygındır ensefalopati veya nöbetler nadirdir
Beyin MRG			
MRG lezyon özellikleri	Kötü sınırlı T2 lezyonları, Lökodistrofi benzeri patern nadirdir	AQP4'ten zengin bölgelerde en sık görülen multifokal T2 lezyonları; lezyonlar kortikospinal sistem veya medulla boyunca görülebilir	Oval veya yuvarlak, iyi sınırlı T2 lezyonları Dawson parmakları, S şeklinde veya U lifli lezyonlar santral venül işareti
Tipik MRG lezyon yerleri	Beyaz madde, derin gri madde, orta serebellar pedikül, büyük beyin sapı ve birleşik kortikal	Üçüncü ve dördüncü ventrikül, korpus kallozumun splenium, kapsula interna ve beyaz cevher	Periventriküler ve korpus kallozum jukstakortikal, kortikal, beyaz madde ve infratentoryal lezyon için için yanan veya yavaş gelişen lezyon
MRG kontrastlanma	Ö Beyin sapı çevresinde spesifik olmayan leptomeningeal, tek taraflı veya iki taraflı kortikal leptomeningeal tutulum	Düzensiz, bulut benzeri, lateral ventriküllerin ependimal yüzeyinin kalem inceliğinde tutulum	Oval, halka veya açık halkalı tutulum
MR T2 lezyon düzelme	Kısmi veya tam	Görülebilir	Nadiren tam
Sessiz MR lezyon yükü	Seyrek	Seyrek	Sık
Rezidüel T1 hipointensite	Son derece nadir	Görülebilir	Sık
BOS OKB tip 2 pozitifliği	Seyrek	Seyrek	Son derece sık

Şekil-5: Demiyelinizan hastalık gruplarının klinik, radyolojik bulguların özetlenmesi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA EVRENİ

Çalışmaya Nisan 2021- Nisan 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde ilk demiyelinizan atak nedeniyle serum, BOS incelemesi ve MR görüntülemesi yapıldıktan sonra MOG pozitif demiyelinizan hastalık tanısı alan ve MOG pozitif demiyelinizan hastalık nedeniyle demiyelinizan hastalıklar polikliniğinden takip edilmekte olan 18- 65 yaş arasındaki hastalar dahil edilmiştir.

Bu çalışma İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05.04.2022 tarih ve 89/1 sayılı akademik kurul kararına istinaden protokol no:2021n61 ile onaylanmıştır.

3.2. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ HESABI VE ÖRNEKLEM SEÇİLİMİ

MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) programı kullanılarak yapılan örneklem büyüklüğü hesabına göre en az 20 anti-MOG pozitif hasta ile 20 yeni tanıli multipl skleroz hastası kontrol grubu olarak dahil edilmesi kararlaştırılmıştır.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME KRİTERLERİ

1. Serum örneklerinde canlı gücre temelli testle MOG-IgG pozitif saptanan ve yeni MOG pozitif demiyelinizan hastalık tanısı alan 18-65 yaş arasında rutin tanı ve takip protokolüne uygun MR görüntülemeleri yapılan ve sonrasında poliklinik takiplerinde rutin protokole uygun kan örnekleme yapılan ve çalışmaya gönüllü olarak katılacak olan hastalar
2. Serum örneklerinde MOG-IgG pozitif saptanan MOG pozitif saptanan MOG pozitif demiyelinizan hastalık tanısı ile takip edilmekte olan hastalar
3. Kontrol grubu için 18-65 yaş arasında nöroloji kliniğinde ilk demiyelinizan atak ile 2017 Revize McDonald tanı kriterlerine göre klinik MS tanısı almış veya nöroloji demiyelinizan hastalıklar polikliniğinde ilk atak ile MS tanısı konup takibe alınan ve çalışmaya gönüllü olarak katılacak hastalar

3.4. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. 18 yaş altında ve 65 yaş üstünde olmak
2. Yazılı onam vermeyi engelleyecek düzeyde kognitif etkilenme veya aktif psikotik bozukluk
3. Hamilelik sürecinde olmak
4. Hasta ve kontrol grupları için diğer otoimmün hastalıkların varlığı
5. Düzenli poliklinik takibi olmayan hastalar
6. Canlı hücre temelli test harici başka bir yöntemle MOG-IgG pozitifliği saptanan hastalar

MOGAD TANI KRİTERLERİ (A, B VE C seçenekleri olmalı)			
A. TEMEL KLİNİK DEMİYELİNİZAN OLAY	Optik Nörit		
	Miyelit		
B. POZİTİF MOG-IgG TESTİ	ADEM		
	Monofokal veya polifokal Serebral defisit		
C. DESTEKLEYİCİ KLİNİK veya MRI BULGUSU	Beyin sapı veya Serebellar defisit		
	Serebral kortikal Ensefalit (Sıklıkla nöbetle)		
D. DESTEKLEYİCİ KLİNİK veya MRI BULGUSU	Hücre Bazlı Serum Tahlihi	Net Pozitif ++	Ek özellik gerektirmez
		Düşük Pozitif +/-	• AQP-4 IgG Seronegatif ve
E. DESTEKLEYİCİ KLİNİK veya MRI BULGUSU		Bildirilmiş titrasyon olmadan Pozitif	• >=1 destekleyici klinik veya MRI bulgusu
		Negatif fakat CSF+	
F. DESTEKLEYİCİ KLİNİK veya MRI BULGUSU	OPTİK NÖRİT	• Bilateral eş zamanlı klinik tutulum	
		• Longitudinal optik sinir tutulumu(>%50 optik sinirin uzunluğu)	
G. DESTEKLEYİCİ KLİNİK veya MRI BULGUSU	MİYELIT	• Perinöral optik kılıf tutulumu	
		• Optik disk ödemi	
H. DESTEKLEYİCİ KLİNİK veya MRI BULGUSU	BEYİN, BEYİNSAPI VEYA SEREBRAL SENDROM	• Longitudinal ekstensif miyelit	
		• Santral cord lezyonu veya H-sign	
I. DESTEKLEYİCİ KLİNİK veya MRI BULGUSU		• Konus lezyonu	
		• Supratentöriyel ve çoğunlukla infratentöriyel beyaz cevherde multipl tanımlanmış T2 hiperintens lezyonlar	
J. DESTEKLEYİCİ KLİNİK veya MRI BULGUSU		• Derin gri cevher tutulumu	
		• Pons, Mid serebellar pedikül veya medulada kötü tanımlanmış T2 hiperintens lezyonlar	
K. DESTEKLEYİCİ KLİNİK veya MRI BULGUSU		• Meningeal kontrastlanma olan veya olmayan kortikal lezyon	

Şekil-6: MOGAD yeni tanı kriter önerileri (2023 Banwell ve ark. Uluslararası MOGAD paneli konsensusu)

Tablo-1 2017 Revize McDonald Kriterleri (Thompson ve ark.)

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok ^a
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

^a: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılamadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanımlar göz önünde bulundurulmalıdır.

^b: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki ataka ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

^c: MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması.

^d: MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

^e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

Şekil-7: 2017 Revize McDonald tanı kriterleri (Thompson ve ark.)

3.5. UYGULANAN İŞLEMLER VE KAYDEDİLEN VERİLER

18-65 yaş arasında ilk demyelinizan atak nedeniyle SBÜ Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde yatarak tetkik edilen ve takipli tanı amaçlı serum, lomber ponksiyon sonrası beyin omurilik sıvısı (BOS) hücre sayımı, biyokimyası, IgG indeksi ve OKB, kontrastlı kranial MR, kontrastlı orbital MR, kontrastlı servikal MR, kontrastlı torakal MR tetkikleri yapılmış, serum anti-MOG pozitif saptanan nöroloji polikliniğinden takipli hastalardan çalışmaya dahil olmaları için yazılı onam alındı. Kontrol grubu örnekleme için ise ilk atak ile 2017 Revize McDonald tanı kriterlerine göre klinik kesin multipl skleroz tanısı alan hastalardan çalışmaya dahil olmaları için yazılı onam alındı. Multipl skleroz hastalığının tanısı 2017 McDonald tanı kriterlerine göre konuldu. Tüm hastaların

demiyelinizan atak nedeniyle rutin istenen AQP4 antikor değerleri negatifti. Hastaların sosyodemografik özellikleri, klinik öyküleri, EDSS skor ölçümleri, BOS OKB, IgG indeksi gibi değerler, hastaya verilen immunsupresan tedaviler çalışma için hazırlanan özellikli forma kaydedildi. Hastalar 12. ayda rutin takip protokolüne uygun olarak poliklinik kontrolüne davet edilmiştir. Bu kontrollerde yeni semptom varlığı sorgulandı, nörolojik muayeneleri ve EDSS skor ölçümleri yapıldı. Yeni tanı alan ve takipte olan serum MOG-IgG pozitif saptanan hastaların rutin protokolde de yapılan 6. ay ve 1. yıl kontrol MOG-IgG için serum tetkikleri gönderildi. Yeni tanı alan ve takipte olan hastaların rutin takip protokolünde bulunan 1.yıl kontrastlı kranial MR, orbita MR ve spinal MR'ları istendi. Sonuçlar değerlendirildi.

Kaydedilen verilerin özeti;

- Demografik veriler yaş, cinsiyet
- Başvuru anında EDSS skoru ve 1. yıl EDSS skoru
- Canlı hücre temelli testle elde edilen serum MOG-IgG değerleri
- BOS bulguları (hücre, OKB tiplmesi, IgG indeksi)
- MR bulguları: MR bulguları detaylı olarak anlatılmaktadır.

3.6. ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER

3.6.1. MR Protokolü ve Değerlendirilmesi

MR görüntülemesi Siemens Area (Erlangen, Almanya) 1.5 T cihazı ile yapıldı. Tüm MRG tetkikleri hastanemizde MS için düzenlenmiş protokole uygun olarak şu sekansları içerecek şekilde yapıldı: aksiyel T1 ağırlıklı spin-echo (TR/TE, 500/20 ms), aksiyel ve koronal T2A fast spin-echo (TR/TE, 5000/100ms), aksiyel FLAIR (TR/TE/TI, 8150/130/2200ms) ve aksiyel DAG (maksimum b faktörü, 0-1000s/mm²). Tüm görüntüler 5 mm kalınlıktaydı. Rutin MR protokolüne ek olarak bu hastalarda izotrop voxel görüntülemesi amacıyla T1 multiplanar rekonstrüksiyon (MPR) 3D (TR=1900 ms, TE=4.15 ms, TI=1100 ms) elde edildi. Hastalara tanı esnasında yapılan MR görüntülemesi ek olarak takiplerde 1.yılda takip görüntülemeleri aynı protokol ile yapıldı. Rutin protokol içerisinde yer alan kontrastsız T1 ağırlıklı görüntülemeler izotropik voksel boyutlarında T1 multiplanar rekonstrüksiyon

(MPR) sekansı olarak çekilip voksel bazlı morfometrik (VBM) incelemeye olanak sağlamaktadır.

Görüntülerde değerlendirilen radyolojik bulgular;

- Kranial lezyon sayısı
- Kranial lezyon yerleşim yeri
- Kranial lezyon kontrast tutulum özellikleri
- Spinal lezyon
- Spinal lezyon boyutu ve yerleşim yeri
- Spinal kordda ekspansiyon varlığı
- Spinal kord atrofi varlığı
- H paterni (ing. H sign)
- Kalem inceliğinde tutulum (ing. Pencil thin ependymal enhancement)
- Psödodilatasyon
- Optik sinir tutulumu boyutu
- Optik sinir kontrastlanması
- Optik sinir ekspansiyonu

3.6.2. Voksel bazlı morfometrik analiz

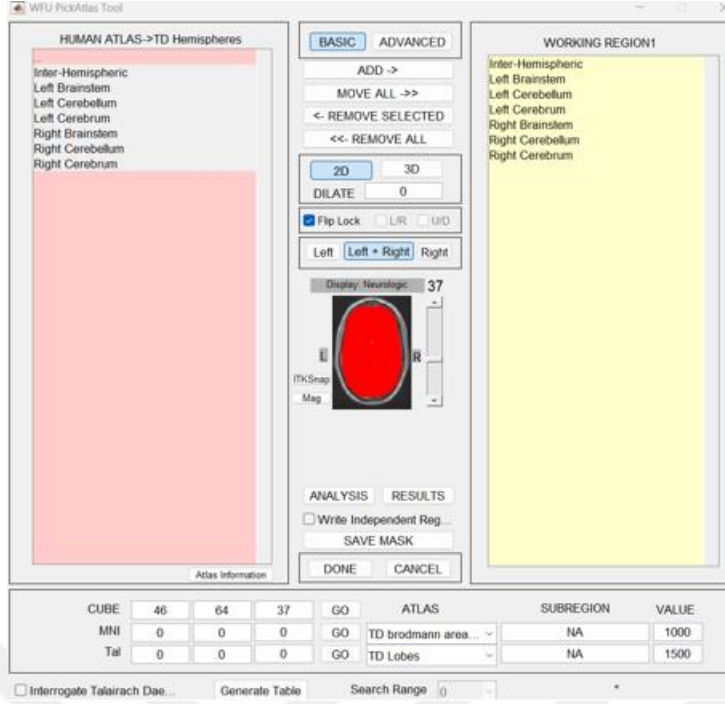
Voksel bazlı morfometri (VBM): Matlab R2023a üzerinde Statistical Parametric Mapping (SPM) 12 toolbox kullanıldı. İzotropik vokseller «ICBM European Brains» şablonları kullanılarak spasyal normalize edilerek standardize ölçüme uygun hale getirildi. DARTEL algoritmi ile elde gri cevher (GM), beyaz cevher (WM) ve BOS (CSF) segmentasyonu semi-otomatize olarak araştırmacılar tarafından yapıldı. Belirlenen ilgi bölgelerinde voksel izolasyonu için WFU (Wake Forest School of Medicine) Pick Atlas toolbox anatomik atlası kullanılarak voksel izolasyonu yapıldı. Elde edilen total parankim volümü (TPV= GM+WM) her birey için total intrakraniyal hacme (GM+WM+CSF) göre hasta düzeyinde normalize edilerek «beyin parankim fraksiyonu (BPF)» hesaplandı ve istatistiksel analize dahil edildi.



Şekil-8: T1 MPR görüntülerin SPM ortamına aktarımı ve normalizasyonu



Şekil-9: Gri cevher ve beyaz cevher segmentasyonu



Şekil-10: Voksel izolasyonu

3.6.3. Serum MOG-IgG değerlerinin ölçülmesi

MOG antikor testi altın standart yöntem olarak kabul edilen canlı hücre temelli test kullanılarak Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezinde Dr. Atay Vural'ın laboratuvarında gerçekleştirildi. Bu testte pozitiflik kriteri ortalama floresans yoğunluk ölçümünün oranı (MFI oranı) ve farkının (MFI farkı) ikisinin de sınır değerin üzerinde olması olarak belirlenmiştir. Yalnızca bir parametre sınır değerin üzerindeyse sonuç sınırdan negatif olarak kabul edilmiştir. Sınır değer ise kontrol örneklerden yapılan ölçümlerin ortalamasına 3 standard deviasyon eklenmesiyle hesaplanmıştır. Sınırdan pozitiflik için üst sınır değerinin nasıl hesaplanması gerektiğine dair literatürde bir veri olmadığı için bu değere laboratuvar tarafından tüm sonuçların dağılım grafiği ve hastaların klinik-radyolojik özellikleri incelenerek karar verilmiştir.

3.7. İSTATİKSEL ANALİZ

Analizler SPSS (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 Armonk, NY: IBM Corp.) istatistiksel paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır (ortalama, standart sapma minimum, medyan, maksimum). Bağımsız ve normal dağılıma uygunluk gösteren gruplardaki sürekli

değişkenlerin karşılaştırması için bağımsız örneklem t testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA); bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen gruplardaki sürekli değişkenlerin karşılaştırması için Mann Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri; kategorik değişkenlerin karşılaştırması için Pearson ki-kare testi, uygun ve gerekli yerlerde de Fisher Exact testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak belirlenmiştir.



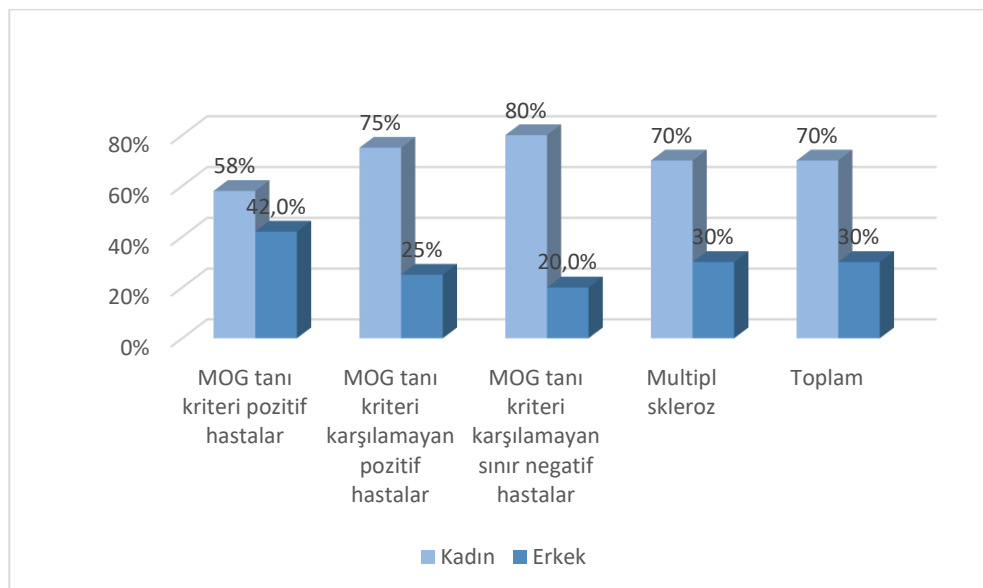
4. BULGULAR

Çalışmamıza serum MOG-IgG pozitif tanı kriterini karşılayan hastalar (MOGAD), serum MOG-IgG pozitif olup tanı kriterini karşılamayan hastalar (MOG+), serum MOG-IgG sınır negatif olup tanı kriterini karşılamayan hastalar (MOG-) ve multipl skleroz (MS) hasta grubu olarak toplamda 40 hasta dahil edildi. Olguların 7'si (%17,5) MOGAD, 8'i (%20) MOG+, 5'i (%12,5) MOG-, 20'si (%50) MS tanılıydı. Toplam 28'i (%70) kadın, 12'si (%30) erkek idi. Hastalık grupları arasında kadın erkek oranı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastalık gruplarının cinsiyet dağılımları Tablo-3 ve Şekil-11'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Hastalık gruplarında cinsiyetlerin dağılımı

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	N	%
MOGAD	4	58%	3	42%	7	100%
MOG+	6	75%	2	25%	8	100%
MOG-	4	80%	1	20%	5	100%
MS	14	70%	6	30%	20	100%
Toplam	28	70%	12	30%	40	100%

Şekil-11: Hasta gruplarının cinsiyetleri şematik dağılımı



Olguların yaş aralığı 17-53 idi (ortalama 31,78 yaş $\pm$ SS 9,72). Olgu gruplarının yaş ortalama ve medyan değeri aşağıda Tablo-4'te gösterilmiştir. MOGAD hasta grubu ve MS grubu hastaların yaş değerleri kıyaslandığında anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Diğer hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($>0,005$).

Tablo-4: Hasta gruplarına göre başvuru yaşı ve şikayet başlangıç yaşlarının incelenmesi

	MOGAD ¹		MOG +		MOG -		MS ²		P	MOGAD-MS
	Ort. $\pm$ ss	Medyan	Ort. $\pm$ ss	Medyan	Ort. $\pm$ ss	Medyan	Ort. $\pm$ ss	Medyan		
Yaş	41,57 $\pm$ 13,62	50,00	36,50 $\pm$ 10,10	37,00	37,00 $\pm$ 7,71	36,00	30,30 $\pm$ 6,52	29,00	0,035 ^a	0,004 ^a
Şikayet Başlangıç yaşı	38,14 $\pm$ 14,77	46,00	33,25 $\pm$ 10,00	33,50	34,80 $\pm$ 8,01	33,00	28,20 $\pm$ 6,56	27,00	0,089 ^a	

^aANOVA(Turkey test/Tamhane)

Hastaların BOS OKB sonuçları incelendi. Hastaların 13'ünde (%32,5) Tip 1, 26'sında (%65) Tip 2, 1'inde (%2,5) Tip 3 olarak saptandı. Olgu gruplarının OKB tipleri aşağıda Tablo-5 ve Tablo-6'da gösterildi. BOS OKB tipleri açısından kıyaslandığında MOGAD ve MS grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). Diğer hastalık grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($>0,005$).

Tablo-5: Hasta gruplarının OKB tiplerine göre incelenmesi

	Tip 1		Tip 2		Tip 3		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
MOGAD	6	86%	1	14%	0	0%	7	100%
MOG+	3	38%	5	62%	0	0%	8	100%
MOG-	1	20%	4	80%	0	0%	5	100%
MS	3	15%	16	80%	1	5%	20	100%
Toplam	13	32,50%	26	65%	1	2,50%	40	100%

Tablo-6: MOGAD ve MS grubu hastaların OKB tipleri kıyaslanması

	MOGAD		MS		P
	n	%	n	%	
OKB Tip 1 negatif	6	86%	3	15%	0,001 ^x
OKB Tip 2 pozitif	1	14%	16	80%	

^x Ki-Kare test (Fischer test)

Hastaların IgG indeksleri incelendiğinde hastaların 17'sinde (%42,5) IgG indeksi $> 0,64$, hastaların 23'ünde (%57,5) IgG indeksi $< 0,64$ olarak saptandı. Hasta gruplarının IgG indeksine göre dağılımları aşağıdaki Tablo-7 ve 8'de gösterilmiştir. MOG- hasta grubu ve MS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0,027$). MOGAD ve MS grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,062$). Diğer hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($>0,005$).

Tablo-7: Hasta gruplarının IgG indeksine göre incelenmesi

	IgG indeksi $<0,64$		IgG indeksi $>0,64$		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
MOGAD	6	86%	1	14%	7	100%
MOG+	3	38%	5	62%	8	100%
MOG-	5	100%	0	0%	5	100%
MS	9	45%	11	55%	20	100%
Toplam	23	57,5%	17	42,5%	40	100%

Tablo-8: MOG – ve MS grubunun IgG indeksine göre kıyaslanması

	MOG -		MS		P
	n	%	n	%	
IgG indeksi $<0,64$	5	100%	9	45%	0,027^x
IgG indeksi $>0,64$	0	0%	11	55%	

^x Ki-Kare test (Fischer test)

Hastalık grupları BOS protein değerleri ve IgG indekslerine göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Bu değerler aşağıda Tablo-9'da gösterilmiştir.

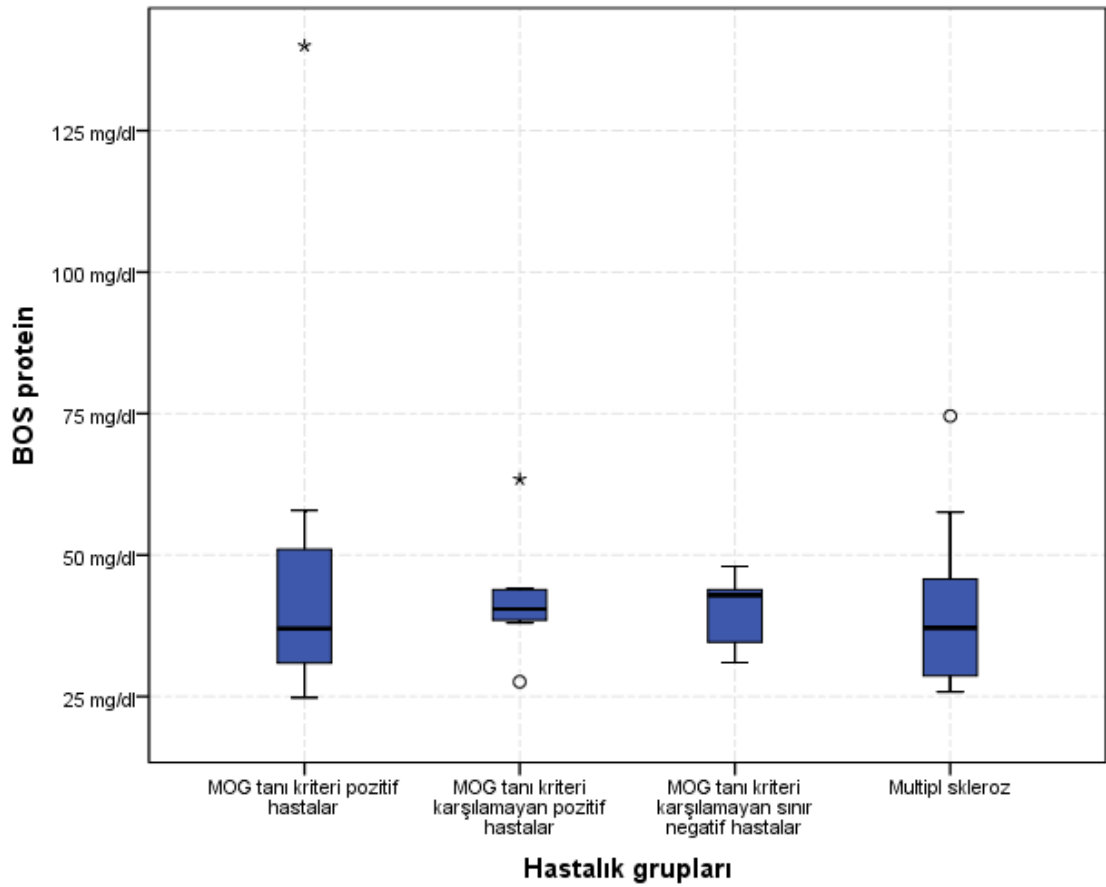
Tablo-9: Hastalık gruplarına göre IgG indeksi ve BOS proteinlerinin incelenmesi

	MOGAD		MOG +		MOG -		MS		P
	Ort. ± ss	Medyan	Ort. ± ss	Medyan	Ort. ± ss	Medyan	Ort. ± ss	Medyan	
IgG indeksi	0,57 ± 0,12	0,54	0,73 ± 0,23	0,69	0,51 ± 0,10	0,55	0,64 ± 0,22	0,67	0,23 ^a
BOS protein	52,23 ± 40,20	37,00	42,08 ± 10,04	40,44	40,08 ± 7,03	42,90	39,20 ± 12,62	37,15	0,90 ^k

^aANOVA(Turkey test/Tamhane), ^kKruskal-Wallis(Man-whitney u test)

BOS proteinini açısından dağılım incelendiğinde MOGAD grubunda BOS protein değeri 140 saptanan bir hasta mevcuttu. BOS protein dağılımları aşağıda Şekil-12’de gösterilmiştir.

Şekil-12: Hastalık gruplarına göre BOS protein dağılımları



4.1. KLİNİK ATAKLAR

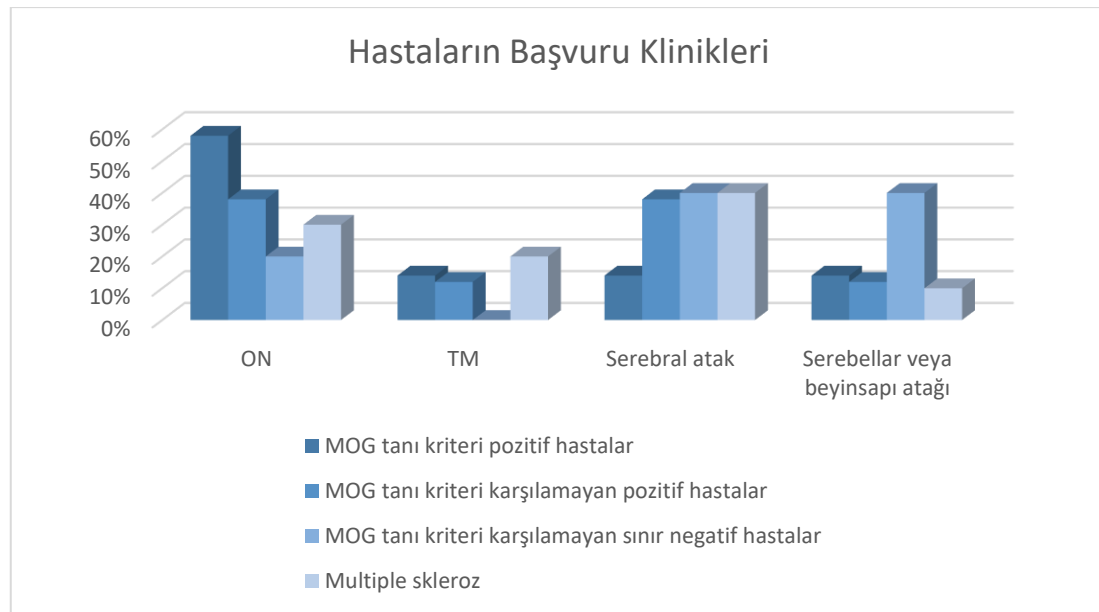
Olguların başvuru başvuru klinikleri değerlendirildiğinde 14'ünde (%35) optik nörit, 6'sında (%15) transvers miyelit, 14'ünde (%35) tekli veya çoklu serebral sendrom, 6'sında (%15) serebellar veya beyin sapı sendromu kliniği saptandı. Olguların hiçbirinde (%0) ADEM ve serebral kortikal ensefalit kliniği saptanmadı. Olgu gruplarının klinik ataklarına göre dağılımı aşağıda Tablo-10 ve Şekil-13'de gösterildi.

Tablo-10: Hastalık gruplarına göre klinik ataklar

	ON		TM		Serebral lezyon		Serebellar ve beyinsapı		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MOGAD	4	58%	1	14%	1	14%	1	14%	7	100%
MOG +	3	38%	1	12%	3	38%	1	12%	8	100%
MOG -	1	20%	0	0%	2	40%	2	40%	5	100%
MS	6	30%	4	20%	8	40%	2	10%	20	100%
Total	14	35%	6	15%	14	35%	6	15%	40	100%

ON: Optik nörit, TM: Transvers miyelit

Şekil-13: Hastalık gruplarına göre klinik ataklar



Olguların 2'sinde (%5) simültane bilateral optik nörit atağı mevcuttu. Bu hastaların biri MOGAD grubunda diğer hasta ise MOG+ grupta yer almaktaydı.

Olgular klinik papilödem varlığı açısından incelendiğinde olguların 2'sinde (%5) papil ödem saptandı. Bu 2 hasta da (%100) MOGAD grubuna aitti. MOGAD grubu içerisindeydi. ON olan 4 (%56) hastanın 2'sinde (%50) papil ödem bulunmaktaydı. Bu bulgular aşağıda Tablo-11'de gösterilmiştir. Hastalık grupları arasında ve optik nörit olan hasta grupları kendi içinde değerlendirildiğinde papilödem açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo-11: Papilödem bulunan hastaların gösterimi

	Papilödem olan hastalar		Papil ödem olmayan hastalar		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
MOGAD-ON ¹	2	50%	2	50%	4	100%

¹MOGAD olup ON olan hastalar

4.2. KRANİAL MR BULGULARI

Değerlendirilmeye alınan hastaların tamamında (%100) kranial lezyon bulunmaktaydı. Hastalık gruplarına göre kranial lezyon dağılımı tablo-10'da gösterilmiştir. Olguların 25'inde (%62,5) kortikal/jukstakortikal, 33'ünde (82,5) periventriküler, 8'inde (%20) derin ak madde, 2'sinde (%5) bazal ganglia, 2'sinde (%5) talamus, 14'ünde (%35) infratentoriyel, (6'sında (%15) ponsta, 6'sında (%15) medulla oblangatada, 2'sinde (%5) serebellar pedinkülde) lezyonlar saptandı. Hastaların hiçbirinde area postrema lezyonu saptanmadı. Periventriküler lezyonlar açısından MOGAD ve MS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Periventriküler lezyonlar MS grubunda daha fazlaydı ($p=0,042$). Kranial MRG lezyon lokalizasyonları açısından diğer hastalık grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hastalık grupları arasında kranial MRG lezyon lokalizasyonları aşağıda Tablo-12 ve Şekil-14'de gösterilmiştir.

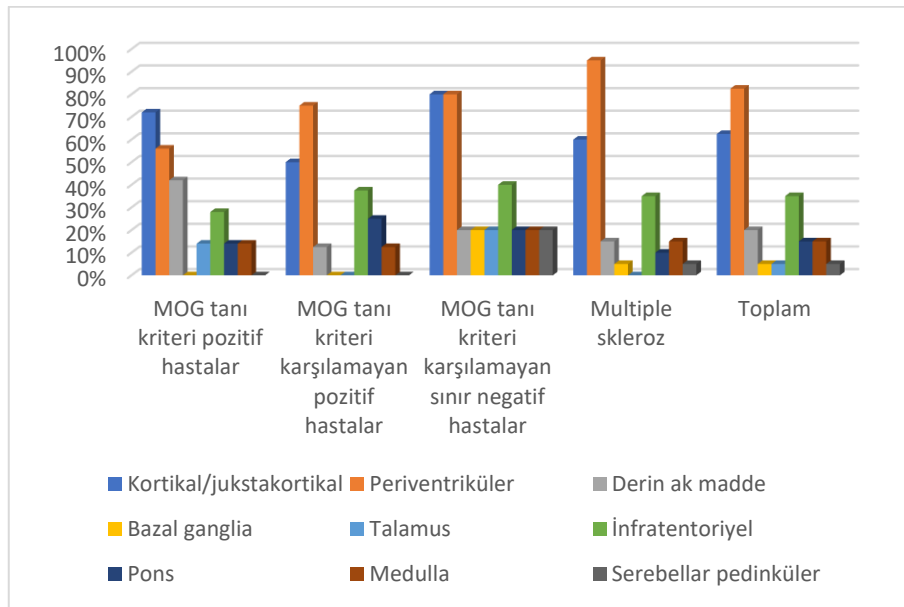
Tablo-12: Hastalık grupları arasında kranial MRG lezyon lokalizasyonları

	K/J ¹		PV ²		DA ³		BG ⁴		T ⁵		İ ⁶		P ⁷		M ⁸		SP ⁹		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MOGAD	5	72%	4	56%	3	42%	0	0%	1	14%	2	28%	1	14%	1	14%	0	0%	7	100%
MOG +	4	50%	6	75%	1	12,5%	0	0%	0	0%	3	38%	2	25%	1	12,5%	0	0%	8	100%
MOG -	4	80%	4	80%	1	20%	1	20%	1	20%	2	40%	1	20%	1	20%	1	20%	5	100%
MS	12	60%	19	95%	3	15%	1	5%	0	0%	7	35%	2	10%	3	15%	1	5%	20	100%
Toplam	25	62,5%	33	82,5%	8	20%	2	5%	2	5,0%	14	35%	6	15%	6	15%	2	5,0%	40	100%

¹Kortikal/Jukstakortikal, ²Periventriküler, ³Derin ak madde, ⁴Bazal ganglia, ⁵Talamus, ⁶Infratentoriyel, ⁷Pons, ⁸Medulla oblongata,

⁹Serebellar pedinkül

Şekil-14: Hastalık grupları arasında kranial MRG lezyon lokasyonları



Olguların MRG'leri lezyon sayısı açısından gruplandırıldı. Olguların 13'ünde (%32,5) 0-5 arasında lezyon, 6'sında (%15) 5-10 arasında lezyon, 7'sinde (%17,5) 10-20 arasında lezyon, 10'unda (%25) 20-50 arasında lezyon, 3'ünde (%7,5) 50-100 arasında lezyon, 1'inde (%2,5) 100'den fazla lezyon saptandı. Hasta grupları arasında kranial MRG lezyon sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Hasta grupları MRG lezyon sayısı açısından Tablo-13'de gösterilmiştir.

Tablo-13: Hasta gruplarının MRG lezyon sayısı açısından gösterimi

	0-5 lezyon		5-10 lezyon		10-20 lezyon		20-50 lezyon		50-100		>100 lezyon		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MOGAD	3	44%	1	14%	1	14%	1	14%	1	14%	0	0%	7	100%
MOG +	4	50%	2	25%	0	0,0%	2	25%	0	0%	0	0%	8	100%
MOG -	1	20%	1	20%	1	20%	2	40%	0	0%	0	0%	5	100%
MS	5	25%	2	10%	5	25%	5	25%	2	10%	1	5%	20	100%
Toplam	13	32,5%	6	15,0%	7	17,5%	10	25%	3	7,5%	1	2,5%	40	100%

Olguların ortalama lezyon sayısı $19,45 \pm 21,94$ 'tür. Hastalık gruplarının lezyon sayısı aşağıda Tablo-14'de gösterilmiştir. Hastalık grupları arasında MRG lezyon sayıları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$)

Tablo-14: Hastalık gruplarında MRG lezyon sayıları

	MOGAD		MOG +		MOG -		MS		P
	Ort. $\pm$ ss	Medyan	Ort. $\pm$ ss	Medyan	Ort. $\pm$ ss	Medyan	Ort. $\pm$ ss	Medyan	
Lezyon sayısı	16,71 $\pm$ 19,82	6,00	10,75 $\pm$ 12,83	6,00	14,80 $\pm$ 11,07	12,00	25,05 $\pm$ 26,54	15,50	0,385 ^k

^kKruskal wallis test

Kranial MRG T1 hipointens lezyon varlığı açısından değerlendirildiğinde olguların 23'ünde (%57,5) T1 hipointens lezyon saptandı. Hasta grupları arasında T1 hipointens lezyon varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Olguların 12'sinde (%30) kranial MRG'sinde fluffy lezyonlar olduğu olguların 28'inde (%70) fluffy lezyon olmadığı saptandı. MOG- ve MS grubu hastalar arasında fluffy lezyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,012$). Fluffy lezyonlar MOG- hasta grubunda daha sık olarak görüldü. Diğer hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

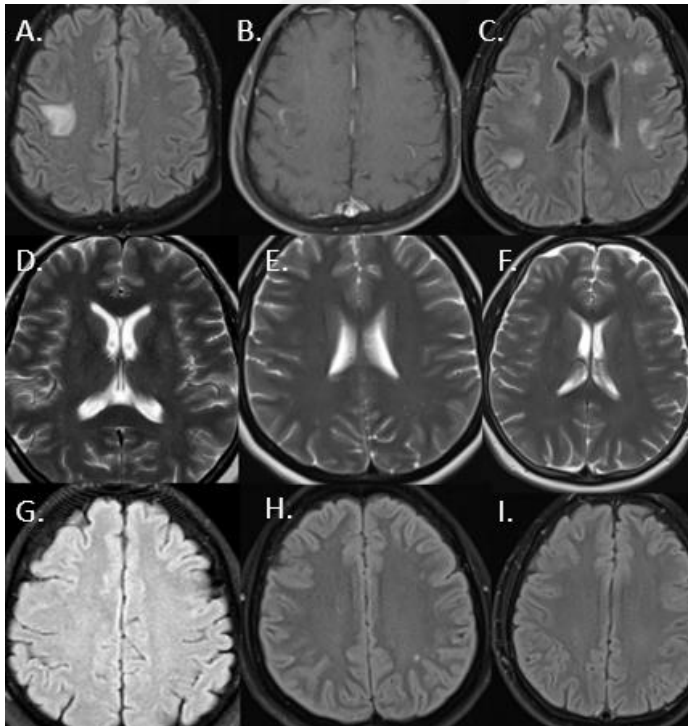
Tablo-15: Hasta gruplarında fluffy lezyon varlığı

	Fluffy lezyon olan hastalar		Fluffy lezyon olmayan hastalar		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
MOGAD	2	28%	5	72%	7	100%
MOG +	3	37,5%	5	62,5%	8	100%
MOG -	4	80%	1	20%	5	100%
MS	3	15%	17	85%	20	100%
Toplam	12	30%	28	70%	40	100%

Olguların kranial MRG'leri incelendiğinde olguların 13'ünün (%32,5) lezyonları kontrast madde tutarken, olguların 27'sinde (%67,5) lezyonlarda kontrast tutulumu izlenmedi. Kontrast madde tutan lezyonları olan olguların 2'sinde (%5) yamasal kontrast tutulumu, 9'unda (%22,5) nodüler kontrast tutulumu, 6'sında (%15) halkasal kontrast tutulumu özellikleri gözlemlendi. Hastaların hiçbirinde (%0) leptomeningeal kontrastlanma ve lineer kontrastlanma saptanmadı. Hastalar kontrastlanma olup olmaması ve kontrastlanma paternleri açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta gruplarının kontrast tutulum paternleri aşağıda Tablo-16'da gösterilmiştir.

Tablo-16: Hasta gruplarının kontrast tutulum paternlerine göre incelenmesi

	Beyin MRG kontrast tutan hastalar		Beyin MRG kontrast tutmayan hastalar		Yamasal kontrast tutulumu		Nodüler kontrast tutulumu		Halkasal kontrast tutulumu		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MOGAD	1	14%	6	86%	0	0%	0	0%	1	14%	7	100%
MOG +	3	37,5%	5	62,5%	1	12,5%	1	13%	2	25%	8	100%
MOG -	3	60%	2	40%	1	20%	2	40%	0	0%	5	100%
MS	6	30%	14	70%	0	0%	6	30%	3	15%	20	100%
Toplam	13	32,5%	27	67,5%	2	5%	9	22,5%	6	15%	40	100%



Şekil-15: A,B ve C'de aynı hastaya ait MR görüntüleme bulguları görülmekte, B'de çevresel kontrastlanma özelliği görülürken, A ve C'de geniş fluffy lezyonlar görülmektedir (bir MOGAD hastasına ait MRG bulguları). Optik nörit kliniği ile

başvuran D-G, E-H, F-I gruplar halinde aynı hastalara aittir. Periventriküler lezyonlar görülmemekte ve normale yakın MR görüntüleme bulguları izlenmektedir.

4.3. ORBİTA MR BULGULARI

Orbita MR görüntülemeleri incelendiğinde olguların 7'sinde (%17,5) optik sinir lezyonu saptanırken, 33'ünde (%82,5) optik sinir lezyonu saptanmadı. Olguların 6'sında (%15) unilateral optik sinir tutulumu, 1'inde (%2,5) bilateral optik sinir lezyonu saptandı. Olguların 3'ünde (%7,5) uzun segment (anterior) optik sinir tutulumu, 4'ünde (%10) kısa segment (2'si optik sinir anteriorunda, 1'i orta segmental alanda ve 1'i posterior segmentte) optik sinir tutulumu mevcuttu. Olguların 6'sında (%20) optik sinir kontrast tutulumu mevcuttu. Olguların 2'sinde (%10) perinörit bulgusu mevcuttu ve bu hastalar MOGAD hasta grubuna aitti. Olguların 5'inde (%12,5) optik sinir ekspanse görünümde idi. Optik sinirler beyin DWI sekansında incelendiğinde olguların 4'ünde (%10) optik sinir DWI hiperintensite bulgusu mevcuttu. Hastalık gruplarının orbita MRG bulguları aşağıda Tablo-17 ve Tablo-18'de gösterilmiştir.

Tablo-17: Hastaların orbita MRG özelliklerinin incelenmesi

	Orbita MRG'de lezyon olan hastalar		Orbita MRG'de lezyon olmayan		Orbita MRG'de unilateral tutulum		Orbita MRG'de bilateral tutulum		Toplam	
	n	%	2	%	n	%	n	%	n	%
MOGAD	3	42%	4	58%	3	42%	0	0%	7	100%
MOG +	1	12,5%	7	87,5%	0	0%	1	12,5%	8	100%
MOG -	1	20%	4	80%	1	20%	0	0%	5	100%
MS	2	10%	18	90%	2	10%	0	0%	20	100%
Toplam	7	17,5%	33	82,5%	6	15%	1	2,5%	40	100%

Tablo-18: Hastaların orbita MRG tutulum özelliklerinin incelenmesi

	Uzun segment tutulum		Kısa segment		Orbita MRG'de kontrast tutulumu		Perinörit bulgusu		Optik sinir ödemi		DWI hiperintensite		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MOGAD	3	42%	0	0%	3	42%	2	28%	3	42%	2	28%	7	100%
MOG +	0	0%	1	12,5%	1	12,5%	0	0,0%	1	13%	1	12,5%	8	100%
MOG -	0	0%	1	20%	0	0%	0	0%	1	20%	1	20%	5	100%
MS	0	0%	2	10%	2	10%	0	0%	0	0%	0	0%	20	100%
Toplam	3	7,5%	4	10%	6	20%	2	5%	5	12,5%	4	10%	40	100%

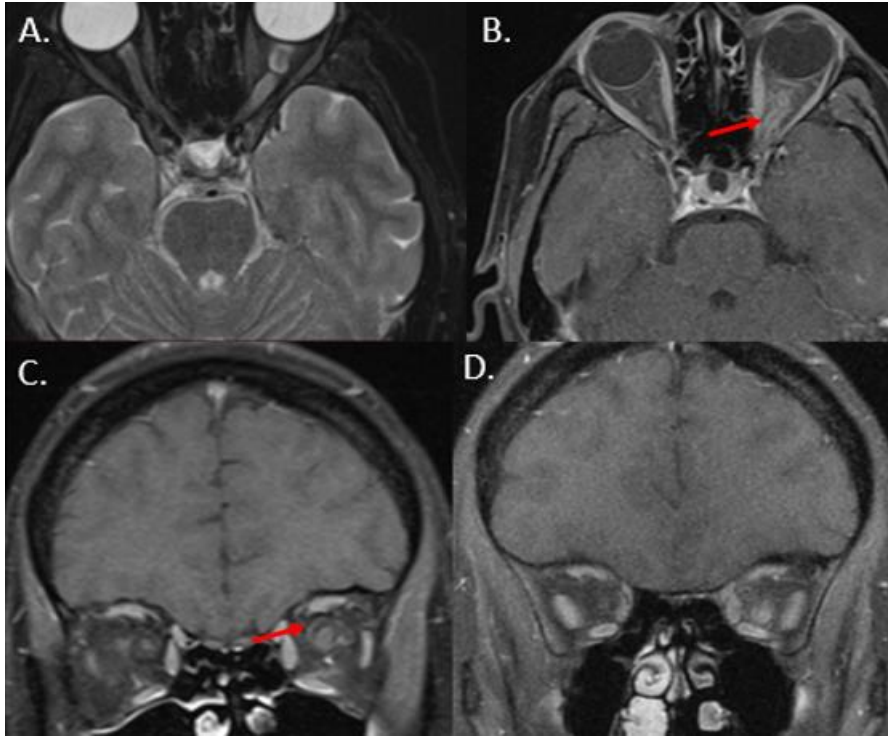
Orbita MRG'leri hasta grupları arasında incelendiğinde MOGAD ve MS grubu hastalarda optik sinir ekspanse görünümü ve uzun segment optik sinir tutulumu bulgularında sırasıyla (p=0,012, p=0,012) MOGAD grubunda istatistiksel olarak anlamlı

yüksek saptanmıştır. MOGAD grubunda bulunan optik nörit ile başvuran 4 hasta ve MS grubunda bulunan optik nörit ile başvuran 6 hastanın incelenmesinde optik sinir ekspanse görünümü ve uzun segment optik sinir tutulumu bulguları sırasıyla ($p=0,033$, $p=0,033$) MOGAD-ON grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. MOGAD ve MS grubu hastalar perinörit varlığı açısından kıyaslandığında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,060$). Diğer hasta grupları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-19: MOGAD ve MS grubu hastaların ve optik nörit olan MOGAD ve MS hastaların incelenmesi

	MOGAD		MS		P
	n	%	n	%	
Optik sinir ekspanse görünüm	3	42%	0	0%	0,012^z
Optik sinir uzun segment tutulum	3	42%	0	0%	0,012^z
^z Ki-Kare test (Fischer test)					

	MOGAD-ON		MS-ON		P
	n	%	n	%	
Optik sinir ekspanse görünüm	3	75%	0	0%	0,033^z
Optik sinir uzun segment tutulum	3	75%	0	0%	0,033^z
^z Ki-Kare test (Fischer test)					



Şekil-16: Aynı hastaya ait orbita MRG bulguları, A. Solda uzun segment T2 hiperintens ekspansif lezyon, B ve C’de perinörit bulguları (kırmızı ok ile gösterilmiştir.), D’de solda ödemli kontrast tutulumu izlenen optik sinir lezyonu görülmektedir.

4.4. SPİNAL MRG BULGULARI

Olguların spinal MRG’leri incelendiğinde olguların 25’inde (%62,5) spinal lezyon mevcuttu. Olguların 23’ünde (%57,5) servikal MRG’lerinde lezyon bulunurken olguların 7’sinde (%17,5) torakal lezyon bulunmaktaydı. Hastaların lezyonları incelendiğinde olguların 1’inde (%2,5) uzun segment tutulum, olguların 22’sinde (%55) kısa segment tutulum, olguların 3’ünde (%7,5) aksiyelde > %50’den fazla tutulum, olguların 22’sinde (%55) aksiyelde <%50’den az tutulum özelliği görülmekteydi. MOGAD ve MS grubu arasında, hastalar spinal lezyon bulunması, kısa segment tutulum, servikalde lezyon olan hastalar, aksiyelde <%50 tutulum olan hastalar arasında sırasıyla (p=0,013, p=0,005, p=0,029, p=0,002) MS lehine istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır. MOG + ve MS grubu hastalar arasında aksiyel <%50’den az tutulum açısından istatistiksel anlamlı saptanmıştır. Diğer hasta grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır(p>0,05). Bulgular aşağıda Tablo-20, Tablo-21, Tablo-22 ve Tablo-23’de gösterilmiştir.

Tablo-20: Hasta gruplarının spinal lezyon dağılımı

	Spinal lezyonu olan hastalar		Servikal lezyonu olan		Torakal lezyonu olan hastalar		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
MOGAD	2	28%	2	28%	1	14%	7	100%
MOG +	5	62,5%	4	50%	2	25%	8	100%
MOG -	2	40%	2	40%	0	0%	5	100%
MS	16	80%	15	75%	4	20%	20	100%
Toplam	25	62,5%	23	57,5%	7	17,5%	40	100%

Tablo-21: Hasta gruplarında spinal lezyon özelliklerinin incelenmesi

	Uzun segment spinal tutulum olan hastalar		Kısa segment spinal tutulum olan hastalar		Aksiyel>%50 lezyon		Aksiyel<%50 lezyon		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MOGAD	1	14%	1	14%	1	14%	1	14%	7	100%
MOG +	0	0%	4	50,0%	2	25%	3	37,5%	8	100%
MOG -	0	0%	2	40%	0	0%	2	40%	5	100%
MS	0	0%	16	80%	0	0%	16	80%	20	100%
Toplam	1	2,5%	22	55%	3	7,5%	22	55%	40	100%

Tablo-22:MOGAD ve MS grubu hastaların kıyaslanması

	MOGAD		MS		P
	n	%	n	%	
Spinal lezyon olan hastalar	2	28%	16	80%	0,013x
Kısa segment tutulum	1	14%	15	75%	0,005x
Servikal lezyon olan hastalar	2	28%	15	75%	0,029x
Aksiyel <%50 lezyon	1	14%	16	80%	0,002x

^x Ki-Kare test (Fischer test)

Tablo-23:MOG + ve MS grubu hastaların kıyaslanması

	MOG +		MS		P
	n	%	n	%	
Aksiyel <%50 lezyon	3	37,5%	16	80%	0,030x

^x Ki-Kare test (Fischer test)

Olguların spinal MRG'leri kontrast tutulum paternlerine göre incelendiğinde 6'sında (%15) spinal MRG'da kontrastlanma saptandı. Olguların 1'inde (%2,5) yamalı paternde kontrastlanma, 1'inde (%2,5) halkasal kontrastlanma, 4'ünde (%10) nodüler kontrastlanma gözlemlendi. Hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta gruplarının spinal MRG kontrastlanma özellikleri aşağıda Tablo-24'te gösterilmiştir.

Tablo-24: Hasta gruplarının spinal MRG kontrastlanma özellikleri

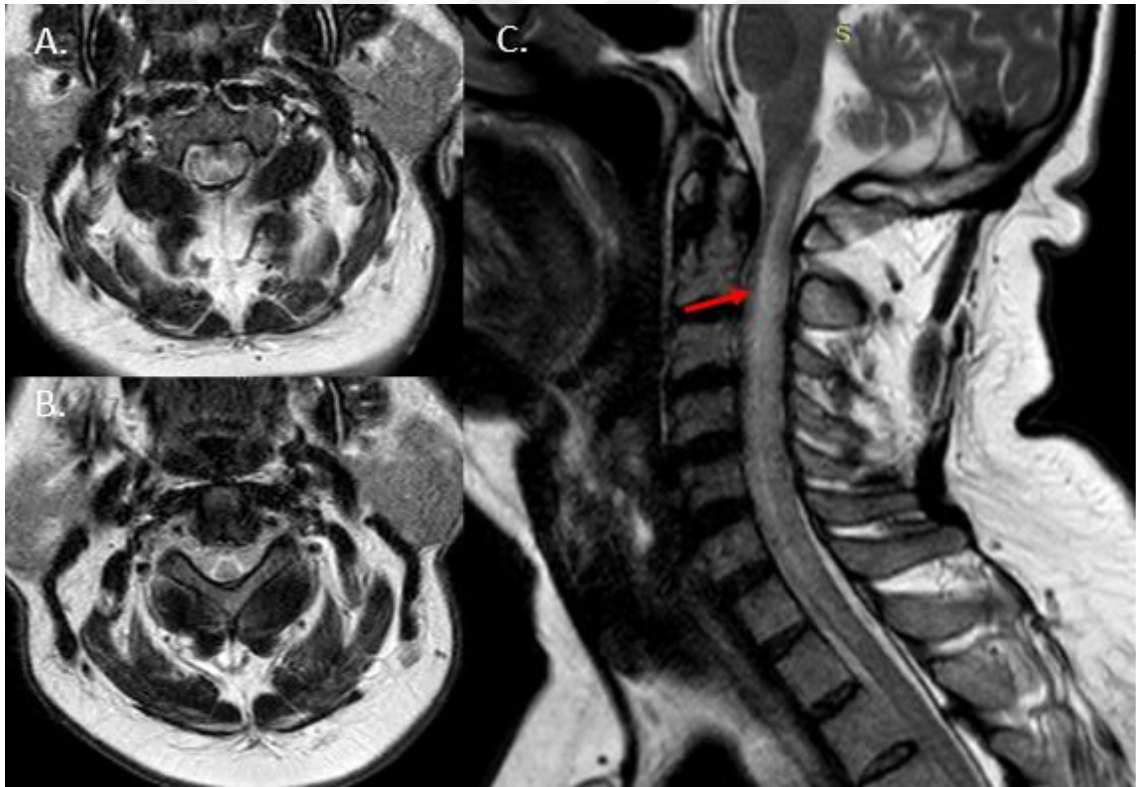
	Spinal MR C+ tutulumu olan hastalar		Yamalı patern tutulum		Bulanık sınırlı tutulum		Halkasal tutulum		Nodüler tutulum		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MOGAD	1	14%	1	14%	0	0%	0	0%	0	0%	7	100%
MOG +	1	12,5%	0	0%	0	0%	1	12,5%	0	0%	8	100%
MOG -	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	5	100%
MS	4	20%	0	0%	0	0%	0	0%	4	20%	20	100%
Toplam	6	15,0%	1	2,5%	0	0%	1	2,5%	4	10%	40	100%

Hasta grupları konu medullaris tutulumu açısından incelendiğinde MOGAD grubunda konus medullaris tutulumu olan 1 hasta (%14) izlendi. Ependimal kanal psödodilatasyon bulgusu MOGAD grubunda 1 hastada (%14) izlendi. H işareti bulgusu MOGAD grubunda 1 hastada (%14) mevcuttu. Ependimal kanal psödodilatasyonu ve H işareti bulgusu görülen hasta TM kliniği ile başvuran ve uzun segment spinal kord lezyonu olan hastaydı. Lezyon içerisinde hiperintens görünen parlak lekeli lezyon bulgusu (bright spotty lezyon) hastaların hiçbirinde görülmedi.

Lezyon lokalizasyonlarına göre incelendiğinde, olguların %5'inde anterior tutulum, %25'inde lateral, %25'inde posterior, %15'inde posterolateral, %5'inde santral kanal çevresinde ve %2,5'inde kordda yaygın tutulum saptandı. Hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$). Bu bulgular aşağıda Tablo-23'te detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo-25: Hasta gruplarının spinal kord tutulumlarına göre lezyon lokalizasyonları

	Anterior lezyon		Lateral lezyon		Posterior lezyon		Posterolateral lezyon		Santral kanal çevresinde lezyon		Kordda yaygın tutulum		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MOGA	1	14%	0	0%	1	14%	0	0%	0	0%	1	14%	7	100%
MOG +	0	0%	2	25%	2	25%	1	12,5%	1	12,5%	0	0%	8	100%
MOG-	0	0%	1	20%	0	0%	1	20%	0	0%	0	0%	5	100%
MS	1	5%	7	35%	7	35%	4	20%	1	5%	0	0%	20	100%
Toplam	2	5%	10	25%	10	25%	6	15%	2	5%	1	2,5%	40	100%



Şekil-17: Aynı hastaya ait görüntüleme bulguları, A'da ve B'de servikal MR'da H işareti bulgusu, C'de psödodilatasyon bulgusu izlenmekte (kırmızı ok) ve servikalde uzun segment ödemli lezyon alanı dikkat çekmektedir.

4.5. BEYİN VE ORBİTA 1. YIL KONTROL MRG

1.yıl kontrol kranial MRG’de hastaların 12’sinde (%30) yeni kranial MRG lezyonu görüldü. Olguların 22’sinde (%55) kranial MRG lezyonlarında küçülme izlendi. Olguların 11’inde (%27,5) kaybolan lezyonlar görüldü. Olguların yalnızca 1’inde (%2,5) kontrastlanan kranial MRG lezyonu bulunmaktaydı. Hasta grupları 1.yıl kontrol kranial MRG’leri açısından incelendiğinde anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta gruplarının 1.yıl kontrol kranial MRG’lerinin incelenmesi aşağıda Tablo-26’da gösterilmiştir.

Tablo-26: 1. yıl kontrol kranial MR görüntüleme özellikleri

	1. yıl beyin MR’da yeni lezyon olan hastalar		1. yıl beyin MR lezyonlarda küçülme olan hastalar		1. yıl beyin MR’ında kaybolan lezyon olan hastalar		1. yıl kontrol beyin MR kontrastlanan lezyon		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MOGAD	0	0%	3	42%	2	28%	0	0%	7	100%
MOG +	3	37,5%	4	50%	1	12,5%	0	0%	8	100%
MOG -	2	40%	5	100%	2	40%	0	0%	5	100%
MS	7	35%	10	50%	6	30%	1	5%	20	100%
Toplam	12	30,0%	22	55%	11	27,5%	1	2,5%	40	100%

1. yıl kontrol orbita MRG’leri incelendiğinde olguların 5’inde (%12,5) optik sinir ekspansiyonunda azalma görüldü. Bu olguların tamamı (%100) optik sinirlerinde ekspansiyon bulgusu olan hastalardı. Olguların hiçbirinde (%0) optik sinir kontrastlanması görülmeydi. Hasta grupları arasında 1. yıl kontrol orbita MRG’leri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta gruplarının optik sinir ekspansiyonunda azalmasının incelenmesi aşağıda Tablo-27’de gösterilmiştir.

Tablo-27: 1. yıl kontrol orbita MR görüntüleme özellikleri

	Optik sinir ekspansiyonda azalma		Toplam	
	n	%	n	%
MOGAD	3	42%	7	100%
MOG +	1	12,5%	8	100%
MOG -	1	20%	5	100%
MS	0	0%	20	100%
Toplam	5	12,5%	40	100%

4.6. SPİNAL 1. YIL KONTROL MRG

Olguların 1. yıl kontrol servikal MRG'leri incelendiğinde olguların 5'inde (%12,5) yeni servikal lezyon görüldü. Olguların 1'inde (%2,5) kontrol servikal MRG'de kontrast tutulumu görüldü. Olguların 13'ünde servikal lezyonda küçülme izlendi. Olguların 2'sinde (%5) servikal lezyonun kaybolduğu görüldü. Hasta gruplarına ait veriler aşağıda Tablo-28'de gösterilmiştir. Hasta grupları arasında 1. yıl kontrol servikal MRG'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo-28: Hasta alt gruplarının 1. yıl kontrol servikal MRG'lerinin incelenmesi

	1. yıl MR'da yeni servikal lezyon		1. yıl MR'da küçülen servikal lezyon		1. yıl MR'da kaybolan servikal lezyon		1.yıl MR'da kontrastlanan servikal lezyon		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MOGAD	1	14%	1	14%	0	0%	0	0%	7	100%
MOG +	0	0%	2	25%	0	0%	0	0%	8	100%
MOG -	1	20%	1	20%	0	0%	0	0%	5	100%
MS	3	15%	9	45%	2	10%	1	5%	20	100%
Toplam	5	12,5%	13	32,5%	2	5%	1	2,5%	40	100%

1. yıl kontrol torakal MRG'lerinde olguların 1'inde (%2,5) yeni torakal lezyon, 3'ünde (%7,5) torakal lezyonlarda küçülme, 1'inde (%2,5) kaybolan torakal lezyon izlendi. Olguların hiçbirinde (%0) kontrol torakal MRG'lerde kontrastlanan lezyon görülmedi. Hasta alt grupları kendi arasında değerlendirildiğinde anlamlı istatistiksel fark saptanmadı($p>0,05$). Hasta gruplarının kontrol torakal MRG'leri aşağıda Tablo-29'da gösterilmiştir.

Tablo-29: Hasta gruplarının 1. yıl kontrol torakal MRG'lerinin incelenmesi

	1. yıl MR'da yeni torakal lezyon		1. yıl MR'da torakal lezyonlarda küçülme		1. yıl MR'da kaybolan torakal lezyon		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
MOGAD	0	0%	0	0%	0	0%	7	100%
MOG +	0	0%	1	12,5%	0	0%	8	100%
MOG -	0	0%	0	0%	0	0%	5	100%
MS	1	5%	2	10%	1	5%	20	100%
Toplam	1	2,5%	3	7,5%	1	2,5%	40	100%

4.7. BAŞLANGIÇ VE KONTROL EDSS

Başvurudaki EDSS değerlerin incelendiğinde olguların 36'sında (%90) başlangıç EDSS<3,5 iken olguların 4'ünde (%10) başlangıç EDSS>3,5 olarak saptandı. 1. yıl kontrol EDSS skorlarında olguların tamamı (%100) EDSS< 3,5 idi. Hasta gruplarına göre EDSS'ler aşağıdaki Tablo-30'da gösterilmiştir. Hasta grupları arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo-30: Hastaların EDSS skorlarının sınıflanması

	Başlangıç EDSS < 3,5		Başlangıç EDSS > 3,5		1. sene EDSS < 3,5		1. sene EDSS > 3,5		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MOGAD	5	72%	2	28%	7	100%	0	0%	7	100%
MOG +	8	100%	0	0%	8	100%	0	0%	8	100%
MOG -	5	100%	0	0%	5	100%	0	0%	5	100%
MS	18	90%	2	10%	20	100%	0	0%	20	100%
Toplam	36	90%	4	10%	40	100%	0	0%	40	100%

Olguların başlangıç ve 1. yıl kontrol EDSS değerleri sayısal olarak incelendiğinde olguların EDSS ortalaması başlangıçta $1,79 \pm 1,63$ idi. 1. yıl kontrol EDSS değerlerinin ortalaması $0,75 \pm 0,77$ olarak saptandı. Hasta gruplarının başlangıç EDSS değerleri ve 1. yıl kontrol EDSS değerleri aşağıda tablo-31'de gösterildi. Hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastalar üç grup halinde incelendiğinde (MOGAD, MOG+ ve MOG sınır negatif hastalar, MS) başlangıç EDSS'si MOGAD grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,018$). 1. yıl EDSS değerleri arasında bu üç grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,37$).

Tablo-31: Hasta gruplarının başlangıç ve 1. yıl kontrol EDSS skorlarının sayısal olarak incelenmesi

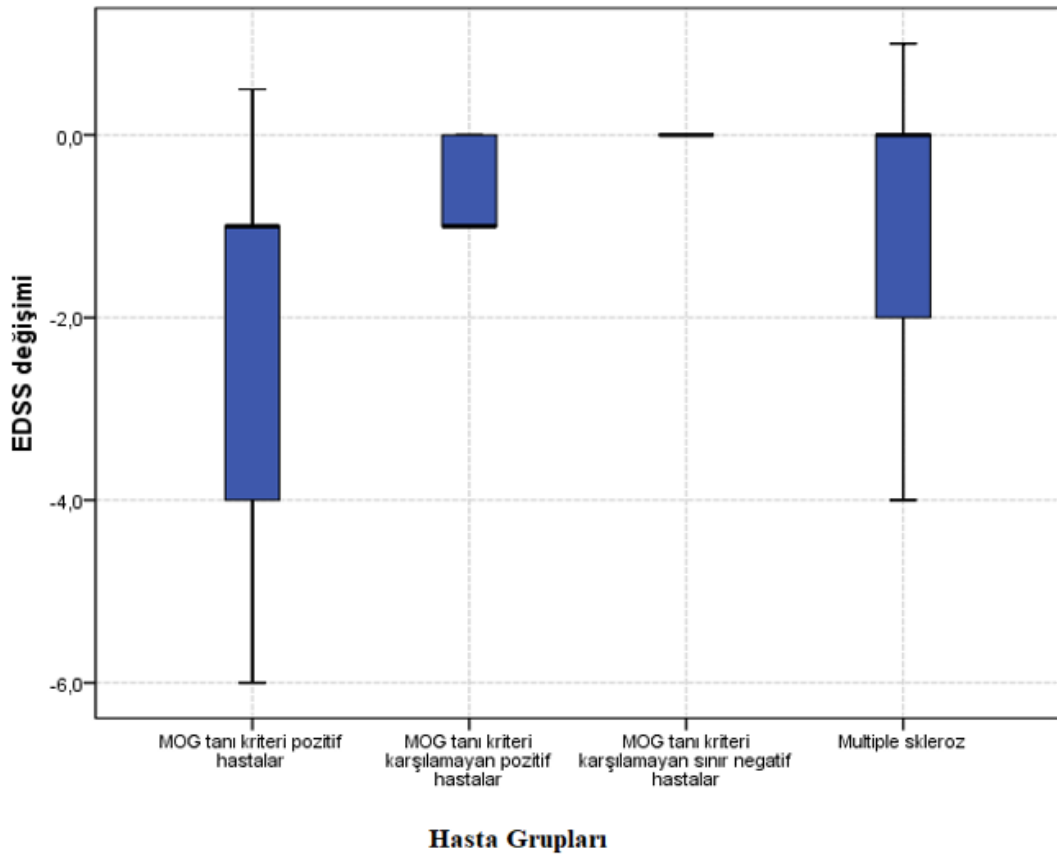
	İlk EDSS değeri		1. yıl kontrol EDSS değerleri	
	Ort. $\pm$ ss	Medyan	Ort. $\pm$ ss	Medyan
MOGAD	$3,50 \pm 2,29$	3,00	$1,14 \pm 0,90$	1,00
MOG +	$1,50 \pm 1,06$	2,00	$0,88 \pm 0,83$	1,00
MOG -	$0,40 \pm 0,54$	0,00	$0,40 \pm 0,54$	0,00
MS	$1,65 \pm 1,30$	1,00	$0,65 \pm 0,74$	1,00
Toplam	$1,79 \pm 1,63$	1,75	$0,75 \pm 0,77$	1,00

Başlangıç ve 1. yıl kontrol EDSS değerlerinin değişimi sayısal olarak incelendiğinde olguların EDSS değişim ortalaması $-1,037 \pm 1,54$ medyan $-0,50$ olarak saptandı. Hasta gruplarının EDSS değişim ortalamaları aşağıda Tablo-32 ve Şekil-18’de gösterildi. Hasta grupları arasında EDSS değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,102$).

Tablo-32: Hasta gruplarının EDSS değişimlerinin sayısal olarak incelenmesi

	MOG tanı kriteri pozitif hastalar		MOG tanı kriteri karşılamayan pozitif hastalar		Multiple skleroz		<i>p</i>
	Ort. $\pm$ ss	Medyan	Ort. $\pm$ ss	Medyan	Ort. $\pm$ ss	Medyan	
EDSS değişimi	$-2,35 \pm 2,39$	-1,00	$-0,65 \pm 0,51$	-1,00	$-1,00 \pm 1,41$	0,00	$0,102^k$
Kruskal wallis ^k							

Şekil-18: Hasta gruplarının EDSS değişimlerinin dağılımı



4.8. BAŞLANGIÇ VE KONTROL MR VOLÜMETRİK İNCELEME

Toplam 15 olgunun MRG 3D T1 sekansındaki (1mm kesitler) ile ilk başvuruda çekimleri değerlendirilerek yapılan volümetrik inceleme ilk başvuruda ve 1. yıl kontrollerinde değerlendirildi. Beyin parankim fraksiyon değerleri hesaplandı. Bu 15 (%100) olgudan 2'si (%13) MOGAD, 5'i (%33) MOG+, 2 tanesi (%13) MOG-, 6'sı (%40) MS grubundan hastalardı. Olguların başlangıç beyin parankim fraksiyonu ortalaması $0,820 \pm 0,036$ idi. Olguların 1. sene kontrol beyin parankim fraksiyonu ortalaması $0,813 \pm 0,034$ olarak saptandı. Hasta gruplarının beyin parankim fraksiyonu değerleri aşağıda Tablo-33'de gösterilmiştir. Hasta grupları arasında beyin parankim fraksiyonu değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-33: Hasta gruplarının başlangıç ve 1. sene kontrol BPF'lerinin incelenmesi

	Başlangıç beyin parankim fraksiyonu		1. sene kontrol beyin parankim fraksiyonu	
	Ort. $\pm$ ss	Medyan	Ort. $\pm$ ss	Medyan
MOGAD	$0,821 \pm 0,100$	0,821	$0,806 \pm 0,007$	0,806
MOG +	$0,841 \pm 0,260$	0,841	$0,826 \pm 0,030$	0,841
MOG -	$0,793 \pm 0,061$	0,793	$0,795 \pm 0,059$	0,795
MS	$0,810 \pm 0,040$	0,821	$0,811 \pm 0,037$	0,830
Toplam	$0,820 \pm 0,036$	0,832	$0,813 \pm 0,034$	0,830

4.9. AKUT TEDAVİ VE TEDAVİ YANITLARI

Olguların tamamı (%100) akut atak tedavisi (IVMP tedavisi) aldı. Olgulardan 1'ine (%2,5) plazmaferez uygulandı. Olguların 5'i (%12,5) hastane çıkışında oral steroid tedavisi ile takip edildi. Hasta gruplarının akut tedavi tablosu aşağıda Tablo-34'de gösterilmektedir.

Tablo-34: Hasta gruplarının akut tedavilerinin incelenmesi

	Akut atak tedavisi hastalar		IVMP tedavi alan hastalar		Plazmaferez tedavi alan hastalar		Oral steroid tedavi ile devam edilen hastalar		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MOGAD	7	100%	7	100%	1	14%	4	56%	7	100%
MOG +	8	100%	8	100%	0	0%	1	12%	8	100%
MOG -	5	100%	5	100%	0	0%	0	0%	5	100%
MS	20	100%	20	100%	0	0%	0	0%	20	100%
Toplam	40	100%	40	100%	1	1,25%	5	12,5%	40	100%

Oral steroid tedavi ile takip edilen hastalar incelendiğinde MOGAD ve MS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,002$) saptandı. Bu veriler aşağıda Tablo-35'te gösterilmiştir. Oral steroid tedavi alan hastaların EDSS skorları incelendiğinde ortalama $3,90 \pm 2,65$ idi. Oral steroid alan ve almayan hastaların başlangıç EDSS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,508$).

Tablo-35: MOGAD ve MS grubu hastaların oral steroid tedavisi alıp almamalarına göre kıyaslanması

	MOGAD		MS		P
	n	%	n	%	
Oral steroid tedavi ile devam edilen hastalar	4	56%	0	0%	0,002 x

xKi kare test (Fischer test)

Oral steroid alan hastaların başlangıç EDSS skorları ortalaması $3,90 \pm 2,65$ (min-maks: 2-8) olarak izlendi. Oral steroid başlanmayan hastaların EDSS skorları ortalaması $1,49 \pm 1,22$ (min- maks: 0-4) olarak izlendi. Oral steroid alan hastalar ve almayan hastalar arasında EDSS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,023$).

Olguların 22'si (%55) akut atak tedavisi sonrasında tam iyileşirken 18'i (%45) akut tedavi sonrasında kısmi iyileşme gösterdi. Hasta grupları arasında akut dönem iyileşmeleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta gruplarının akut tedavi yanıtlarının tablosu aşağıda tablo-36'da gösterilmiştir.

Tablo-36: Hasta gruplarının akut tedavi yanıtları

	Tam iyileşen hastalar		Kısmi iyileşen hastalar		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
MOGAD	2	28%	5	72%	7	100%
MOG +	5	62%	3	38%	8	100%
MOG -	3	60%	2	40%	5	100%
MS	12	60%	8	40%	20	100%
Toplam	22	55%	18	45%	40	100%

4.10. ATAK ÖNLEYİCİ TEDAVİLER

Olguların 30'una (%75) atak önleyici tedaviler başlandı, olguların 10'u (%25) tedavisiz izlendi. Olguların 7'sine (%17,5) Rituksimab (RTX), 2'sine (%5) Azatioprin

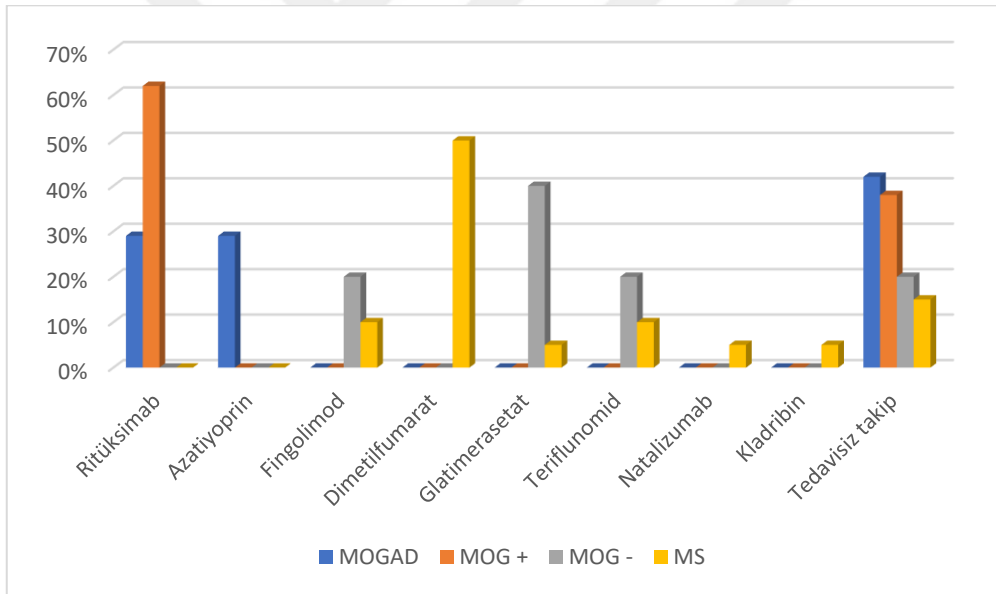
(AZA), 3'üne Fingolimod (%7,5), 10'una (%25) Dimetilfumarat (DMF), 3'üne (%7,5), Glatiramer asetat (GTA), 3'üne (%7,5), Teriflunomid, 1'ine (%2,5) Natalizumab, 1'ine (%2,5) Kladribin başlandı. Hasta gruplarının atak önleyici tedavileri aşağıda Tablo-37 ve Şekil-19'de gösterilmektedir.

Tablo-37: Hasta gruplarının koruyucu tedavi oranları

	Ritüksimab		Azatiopürin		Fingolimod		DMF		GTA		Teriflunomid		Natalizumab		Kladribin		Tedavisiz izlenen		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MOGAD	2	28%	2	28%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	3	42%	7	100%
MOG +	5	62,5%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	3	37,5%	8	100%
MOG -	0	0%	0	0%	1	20%	0	0%	2	40%	1	20%	0	0%	0	0%	1	20%	5	100%
MS	0	0%	0	0%	2	10%	10	50%	1	5%	2	10%	1	5%	1	5%	3	15%	20	100%
Toplam	7	17,5%	2	5%	3	7,5%	10	25%	3	7,5%	3	7,5%	1	2,5%	1	2,5%	10	25%	40	100%

DMF: Dimetilfumarat, GTA: Glatimerasetat

Şekil-19: Hasta gruplarının koruyucu tedavi dağılımı



Olgular incelendiğinde MOGAD ve MOG+ grupta Ritüksimab veya Azatioprin'in MOG- ve MS grubuna göre daha sık başlandığı, hastalık modifiye edici tedavilerin ise MOG- ve MS grubunda daha sık başlandığı görüldü. Hasta gruplarının bu tedavilere göre sınıflandırılması ve istatistiksel anlamlılık değerleri aşağıda Tablo-38'de gösterilmiştir.

Tablo-38: Hasta gruplarına hastalık modifiye edici tedavi ve RTX-AZA başlanması incelenmesi

	MOGAD		MOG +		MOG -		MS		P			
	n	%	n	%	n	%	n	%	MOGAD MS	MOGAD MOG -	MOG + MS	MOG+ MOG -
Hastalık modifiye edici tedavi başlanan hastalar	0	0%	0	0%	4	80%	17	85%	0,000 ^z	0,010 ^z	0,000 ^z	0,007 ^z
Ritüksimab veya Azatiyoprin başlanan hastalar	4	56%	5	62,5%	0	0%	0	0%	0,002 ^z		0,001 ^z	

^z Ki-Kare test (Fischer test)

4.11. ATAK SAYILARI

Hastaların başvuru sırasında geçmişe yönelik hikayeleri sorgulanarak atak sayıları değerlendirildiğinde olguların 24'ünde (%60) tek atak mevcutken, 16'sında (%40) çok sayıda ataklar mevcuttu. Olguların atak sayıları ortalamaları $1,50 \pm 0,67$ olarak saptanmıştır. Hasta gruplarının atak sayıları ile ilgili veriler aşağıda Tablo-39'da gösterilmiştir. Hasta gruplarının atak sayıları incelendiğinde hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo-39: Hasta gruplarının ataklara göre ayrılması

	Tek Atak		Çoklu Atak		Toplam		Atak sayıları	
	n	%	n	%	n	%	Ort. $\pm$ ss	Medyan
MOAG	6	86%	1	14%	7	100%	MOGAD	1,14 $\pm$ 0,37
MOG +	4	50%	4	50%	8	100%	MOG +	1,75 $\pm$ 0,88
MOG -	3	60%	2	40%	5	100%	MOG -	1,60 $\pm$ 0,89
MS	11	55%	9	45%	20	100%	MS	1,50 $\pm$ 0,60
Total	24	60%	16	40%	40	100%	Toplam	1,50 $\pm$ 0,67
								Medyan
								1,00
								1,50
								1,00
								1,00
								1,00

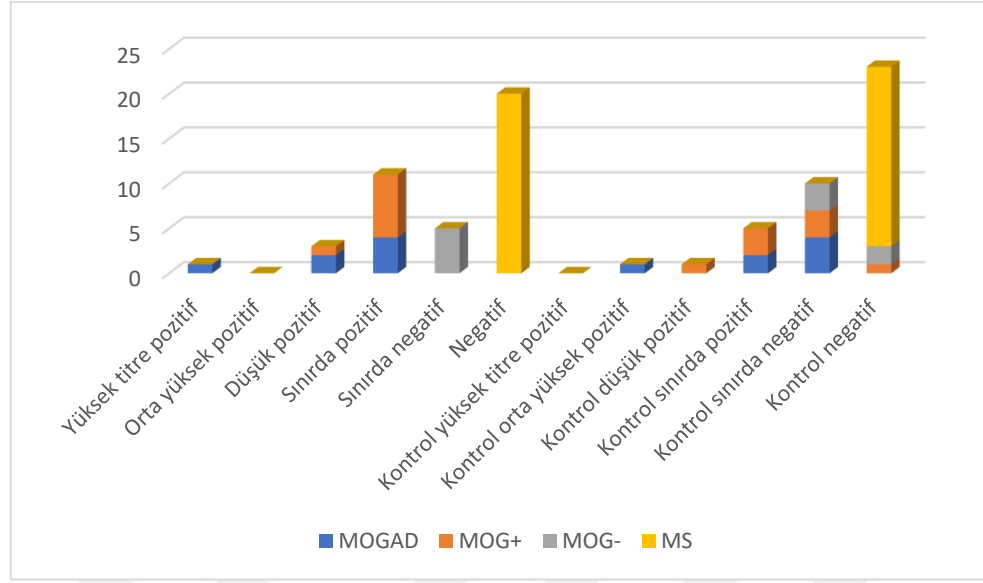
4.12. BAŞLANGIÇ VE 1. YIL KONTROL MOG ANTİKOR DÜZEYLERİ

Olguların serum MOG-IgG değerleri başlangıçta ve 1. yıl kontrollerinde değerlendirildi. Başlangıçta olguların 4'ünde (%10) serum MOG-IgG net pozitif, 11'inde (%27,5) serum MOG-IgG sınırda pozitif, olguların 5'inde (%12,5) sınırda negatif, 20'sinde (%50) negatif saptandı. 1. yıl kontrol serum MOG-IgG değerleri incelendiğinde olguların 2'si (%5) serum MOG-IgG net pozitif, 5'inde (%12,5) serum MOG-IgG sınır pozitif, 10'unda (%25) serum MOG-IgG sınır negatifliği saptandı. Hasta gruplarının serum MOG-IgG değerlerine göre incelenmesi aşağıda Tablo-38'de ve Şekil-17'de gösterilmiştir. Tabloya göre MOG- olan grupta 5 hastadan 2'sinin kontrol MOG-IgG değeri net negatif, 3'ü sınır negatif; MOG+ olan grupta 8 hastadan 1'inin kontrol MOG-IgG değeri net negatif, 3'ü sınır negatif; MOGAD olan grupta hiçbir hastanın 4'ü sınır neaktif ve bu grupta hiçbir hasta net negatif saptanmadı. MS grubunda olan hastaların tamamında başlangıçta ve 1. yıl kontrolünde MOG-IgG değeri net negatif olarak saptandı.

Tablo-40: Hasta gruplarının başlangıç ve 1. yıl kontrol MOG-IgG sonuçları

	MOGAD		MOG +		MOG -		MS	
	n	%	n	%	n	%	n	%
MOG IgG net pozitifliği	3	42%	1	13%	0	0%	0	0%
MOG IgG sınırda pozitifliği	4	56%	7	87,5%	0	0%	0	0%
MOG IgG sınırda negatifliği	0	0%	0	0%	5	100%	0	0%
MOG IgG net negatifliği	0	0%	0	0%	0	0%	20	100%
Kontrol MOG IgG net pozitifliği	1	14%	1	12,5%	0	0%	0	0%
Kontrol MOG IgG sınır pozitifliği	2	28%	3	37,5%	0	0%	0	0%
Kontrol MOG IgG sınırda negatifliği	4	56%	3	37,5%	3	60%	0	0%
Kontrol MOG IgG net negatifliği	0	0%	1	12,5%	2	40%	20	100%

Şekil-20: Hasta gruplarının başlangıç ve 1. Yıl kontrol MOG-IgG sonuçları dağılımı



Tablo-41: MOG-IgG pozitif hastaların laboratuvar sonuçları

MOG IgG pozitif hastaların laboratuvar sonuçları					
Hasta No	İlk MOG-IgG (canlı hücre testi)	Oligoklonal band	IgG indeksi	BOS protein	Kontrol MOG-IgG (canlı hücre testi)
1	Sınırdan pozitif	-	N	N	Sınırdan negatif
2	Düşük pozitif	-	N	N	Sınırdan negatif
3	Sınırdan pozitif	Tip 2 pozitif	Yüksek	N	Sınırdan pozitif
4	Düşük pozitif	-	N	Yüksek	Sınırdan negatif
5	Sınırdan pozitif	-	N	N	Sınırdan negatif
6	Yüksek pozitif	-	N	N	Orta-yüksek pozitif
7	Sınırdan pozitif	-	N	Yüksek	Sınırdan negatif
8	Sınırdan pozitif	Tip 2 pozitif	Yüksek	N	Sınırdan negatif
9	Sınırdan pozitif	Tip 2 pozitif	N	N	Sınırdan pozitif
10	Sınırdan pozitif	Tip 2 pozitif	Yüksek	N	Sınırdan negatif
11	Sınırdan pozitif	-	N	N	Sınırdan pozitif
12	Sınırdan pozitif	Tip 2 pozitif	Yüksek	Yüksek	Sınırdan negatif
13	Sınırdan pozitif	-	N	N	Düşük pozitif
14	Sınırdan pozitif	Tip 2 pozitif	Yüksek	N	Negatif
15	Düşük pozitif	-	N	N	Sınırdan pozitif
16	Sınırdan negatif	Tip 2 pozitif	N	N	Sınırdan negatif
17	Sınırdan negatif	Tip 2 pozitif	N	N	Sınırdan negatif
18	Sınırdan negatif	Tip 2 pozitif	N	N	Negatif
19	Sınırdan negatif	-	N	Yüksek	Sınırdan negatif
20	Sınırdan negatif	Tip 2 pozitif	N	N	Negatif

Tablo-42: MOG-IgG pozitif hastaların klinik ve demografik özellikleri

MOG-IgG pozitif hastaların klinik ve demografik özellikleri													
Hasta no	Yaş, Cinsiyet	Toplam Atak Sayısı	1 yıllık takipte yeni atak	Optik Nörit Atak	Bilateral Optik Nörit Atak	Transvers Miyelit	Beyinsapı Atak	Serebral Atak	Ensefalit Atak	Son tanı	Başlangıç EDSS	Son EDSS	
1	50, E	1	-	-	-	-	-	1	-	AQP4-IgG negatif NMOSD	2	1	
2	23, E	1	-	1	1	-	-	-	-	AQP4-IgG negatif NMOSD	5	0	
3	29, K	2	-	1	-	-	-	1	-	AQP4-IgG negatif NMOSD	1,5	2	
4	55, K	1	-	-	-	-	1	-	-	AQP4-IgG negatif NMOSD	2	1	
5	30, K	1	-	1	-	-	-	-	-	AQP4-IgG negatif NMOSD	3	2	
6	50, K	1	-	1	-	-	-	-	-	AQP4-IgG negatif NMOSD	3	0	
7	54, E	1	-	-	-	1	-	-	-	AQP4-IgG negatif NMOSD	8	2	
8	41, K	3	-	2	-	-	-	1	-	AQP4-IgG negatif NMOSD	2	1	
9	30, E	1	-	-	-	-	-	1	-	Klinik izole sendrom	3	2	
10	28, K	2	-	2	1	-	-	-	-	AQP4-IgG negatif NMOSD	1	0	
11	21, K	3	-	2	-	1	-	-	-	AQP4-IgG negatif NMOSD	0	0	
12	46, K	2	1	-	-	1	-	1	-	Multiple Skleroz	0	0	
13	52, K	1	-	-	-	-	1	-	-	İzole optik nörit	2	1	
14	39, K	1	-	+	-	-	-	-	-	İzole optik nörit	2	2	
15	35, E	1	-	-	-	-	-	1	-	Klinik izole sendrom	2	1	
16	41, K	2	-	-	-	-	1	1	-	Multiple Skleroz	0	0	
17	31, K	1	-	-	-	-	-	1	-	Klinik izole sendrom	0	0	
18	48, K	2	-	-	-	-	1	1	-	Multiple Skleroz	1	1	
19	36, E	1	-	1	-	-	-	-	-	İzole optik nörit	0	0	
20	29, K	1	-	-	-	-	-	1	-	Klinik izole sendrom	1	1	

Tablo-43: MOG-IgG pozitif hastaların görüntüleme özelliklikleri

MOG-IgG pozitif hastaların görüntüleme özelliklikleri														
Hasta No	Optik nörit	MR bulgusu	Papilödem	Perinörit	Segment	Uzun segment/ Kısa segment	Kontrast tutulumu	Optik kiazma tutulumu	Transvers Miyelit	Segment	Uzun segment/ Kısa segment	Kontrast tutulumu	Conus tutulumu	H işaretli
1														
2	Bilateral	+	+	+	Anterior	U	+	-					+	
3	Tek taraflı	-												
4														
5	Tek taraflı	+		+	Anterior	U	+	-						
6	Tek taraflı	+	+		Anterior	U	+	-						
7									+	Yaygın tutulum	U	Yamalı kontrastlanma	+	+
8														
9														
10	Bilateral	+			Anterior-santral	K	+	-						
11	Tek taraflı	-												
12									+	Posterior	K	Halkasal kontrastlanma	+	
13														
14	Tek taraflı	-						-						
15														
16														
17														
18														
19	Tek taraflı	+			Santral	K	-	-						
20														

5.TARTIŞMA

Demiyelinizan hastalıklar günümüzde önemli morbidite nedenlerinden biriyken gelişen tanı ve tedavi yöntemleriyle beraber morbidite oranları azalmaktadır. Multipl skleroz uzun süredir bilinen, tanı ve tedavi modaliteleri geliştirilen bir hastalık iken NMOSD ve MOGAD benzeri antikör aracılı hastalıklarda tanı ve tedavi yöntemleri görece daha yeni bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalıklarda miyelin kılıfın hasarı ortak patogenetik mekanizma olsa da hem patogeneze hem de buna bağlı geliştirilen ve kullanılan tedavi yöntemlerinde farklılıklar bulunmaktadır. Multipl sklerozda T hücrelerinin ve son yıllarda gösterilen B hücrelerinin patogeneze önemi tedavide de B hücre üzerinden etkili ilaçların kullanımına olanak sağlamıştır (25). NMOSD grubu hastalarda patogeneze astrosit ayakçıklarındaki AQP4'e karşı gelişen immun yanıt sonucu astrosit plazma membran hasarı ve buna bağlı astropati yer almaktadır. MOGAD ise bu hastalıklara göre görece yeni tanımlanan bir antidedir. Nöron yüzeyinde miyelin kılıfta yalnızca MSS'de bulunan bir hücre yüzey proteindir (35). Deneysel otoimmün ensefalit hayvan modellerinde yüzey antijeni MOG'a karşı geliştirilen antikörler sonrası demiyelinizan hastalık oluşturulduktan sonra bu alandaki çalışmalarda artış olmuştur. Günümüzde hücre temelli testlerle MOG antikörleri beyin omurilik sıvısına (BOS) göre kan serum örneklerinde kolayca saptanabilir. Laboratuvarlar arasında henüz oluşturulmuş sınır değerlerin netliği konusunda ortak fikir birliği yoktur. Multipl skleroz gibi demiyelinizan hastalıklarda da demiyelinizasyon sürecine sekonder olarak MOG antikörleri saptanabilmektedir (36). Bu nedenle rutin olarak MOG antikörleri taranması önerilmemektedir. Günümüzde tanı kriterlerinde MS ve diğer olası demiyelinizan hastalıkların dışlanması yer almaktadır. MOG hastalığının kendine özgü yarattığı klinik ve MRG farklılıkları bulunmaktadır ve bunlar bizlere hastalığın tanısında önemli ipuçları sunmaktadır (20). Bu bulguların erken saptanması ile hastalık tedavisi değişmektedir. MS grubu hastalarda kullanılan hastalık modifiye edici tedaviler MOG grubu hastalarda etkisiz bulunmuştur ve kullanılmamaktadır (165,166). Görüldüğü gibi MOG tanısı koymak tanı ve tedavi için önemli olsa da antikör titrelerinin önemi henüz netliğini sağlamadığı için aşırı tanıdan da uzak durmak gereklidir. Bu nedenlerle 2023 yılında uluslararası MOGAD panelinde tanı kriterleri için oluşturulmuş ve yayınlanmıştır (78). Bu kriterlere göre klinik demiyelinizan atak özelliği, serum anti-MOG-IgG düzeyleri ve buna ilaveten gerekli durumlarda destekliyi MRG özellikleri tanımlanmıştır. Ana kriterlerden biri MS ve durumu açıklayan daha iyi bir tanının

olmamasıdır. Biz de çalışmamızda kendi kliniğimize demiyelinizan atak ile başvuran canlı hücre testleri ile MOG-IgG pozitif saptanan 20 hastayı, 20 MS grubu hasta ile klinik ve radyolojik özelliklerine göre karşılaştırdık. Uluslararası MOGAD tanı kriterler önerilerine göre serum MOG-IgG pozitif saptadığımız hastaları değerlendirdiğimizde, 7 hastamız MOGAD tanısı alırken, 8 hastamızın serum anti-MOG testi sınır pozitif ve üzerinde pozitif ve 5 hastamızın sonuçları sınır negatif iken bu hastalar MOGAD tanı kriterlerini doldurmamaktaydı. MOG tanı kriterlerini karşılamayan ancak MOG serum IgG pozitifliği olan hastalarda, MOG antikorunun kliniğe ve MRG özelliklerine katkısı henüz hala net olarak bilinmediğinden çalışmamızda bu gruplar arasındaki klinik, radyolojik farkları değerlendirmeyi ve MS grubu hastalar ile karşılaştırmayı planladık.

MOGAD, MS ve NMOSD hastalıklardan farklı olarak her yaşta görülebilir ve belirgin cinsiyet dağılım özelliği göstermemektedir (78,178). RRMS hastalarında ise ortalama hastalık başlangıç yaşı 28-31 ve kadın erkek oranı 1.4:1-2.3:1 olarak tanımlanmaktadır (179,180). Bizim çalışmamızda MOGAD 1.3:1 (kadın:erkek) olarak saptadık. Serum anti-MOG pozitifliği olup MOGAD tanı kriterlerini karşılamayan grupta bu oran 3:1, anti-MOG sınır negatif grupta ise 4:1 idi. MS grubunda bu oran 2,3:1 olarak saptandı. MOGAD hastalarının yaş ortalaması 41,57 (min-maks: 23-55), serum MOG-IgG pozitifliği olan grupta ortalama yaş 36,50 (min-maks: 21-52), MOG sınır negatif grupta ortalama yaş 37 (min-maks: 29-48) idi. MS grubunda ortalama yaş 30,30 (min-maks: 21-42) olarak saptandı. MOGAD grubu hastalarımızın yaş ortalaması MS grubuna göre daha yüksek olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,004$). MOG+ ve MOG- grupta yaş ortalamaları MS grubuna göre daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalık cinsiyet dağılımı MOGAD hastalarında kadın erkek eşitliğine yakinken diğer gruplarımızda kadın oranı erkek oranına göre daha yüksek saptanmıştır. MOG+ ve MOG- grup kadın erkek dağılımında MS grubu ile yakın benzerlik göstermektedir. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark cinsiyet açısından saptanmamıştır ($p>0,05$).

Oligoklonal bandların saptanması yüksek oranda MS tanısını destekleyen bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak %20 oranında hastada MOG-IgG ile birlikte saptanabilir ve oligoklonal bandların saptanması MOG-IgG ilişkili demiyelinizasyon tanısını dışlatmaz (54,138). MS hastalarının tanısında OKB pozitifliği hastaların %95'inde görülen önemli bir bulgudur (139,140). 2017 revize McDonald kriterlerinde de

zamanda yayılım kriteri olarak karşımıza çıkmaktadır. Unutulmamalıdır ki OKB tip 2 pozitifliği olmaması MS tanısını dışlatan bir bulgu değildir (141,142). Bizimde çalışmamızda MOGAD hastalarının %86'sında oligoklonal band tip 1 negatif iken, %14'ünde oligoklonal band tip 2 pozitif olarak sonuçlandı. Bu oranlar MS grubunda Tip 1 OKB negatif hastalar %32,5 ve OKB tip 2 pozitif olanlar %65 olarak saptandı. MOG pozitifliği olup MOGAD tanı kriterlerini karşılamayan ve MOG sınır negatifliği saptanan hastalarda bu oranlar OKB tip 2 pozitifliği lehine olarak sırasıyla %62 ve %80 olarak saptandı. MOGAD grubu hastalar ve MS grubu hastalar kıyaslandığında OKB tip 1 negatif hastalar MOGAD lehine, OKB tip 2 pozitif hastalar MS lehine istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı ($p=0,001$). Benzer şekilde IgG indeksi açısından incelendiğinde MOGAD hastalarının %86'sında IgG indeksi $<0,64$ idi ve MOG sınır negatif hastaların %100'ünde IgG indeksi $<0,64$ 'ün altında değerlerde saptandı. MS hastalarının %45'inde IgG indeksi $<0,64$ idi. MOGAD ve MS grubu hastalar IgG indeksi açısından kıyaslandığında $p=0,062$ anlamlı fark saptanmazken, MOG sınır negatif ve MS grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,027$).

MOG hastalarının %30'unda yüksek protein değerleri görülebilenken diğer demiyelinizan hastalıklar ile ayırım olarak kabul edilmemektedir (138). MS'de genellikle BOS protein normal sınırlarda beklenmektedir ancak atak döneminde kan beyin bariyerinin bozulmasına bağlı olarak artış olabilir ve MS hastalarında BOS proteininin 100 mg/dl üzerinde olması beklenmez (141). MOGAD hastalarımızın BOS protein ortalaması 52,23 mg /dl, MOGAD tanı kriteri karşılamayan MOG pozitif grupta 42,08 mg/dl, MOG sınır negatif grupta 40,08 mg/dl, MS grubunda 39,20 olarak saptandı. Hasta grupları arasında en yüksek ortalama değer MOGAD grubunda, en düşük ortalama değer MS grubunda görülmesine rağmen BOS protein titreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,90$). MOGAD grubu hastalarımızdan birinin BOS proteini 140mg/dl olarak saptandı ve diğer gruplarda BOS proteini >100 mg/dl olan hastamız bulunmamaktaydı.

Erişkin MOGAD hastalığı en sık karşımıza optik nörit atağı ve bunu takiben transvers miyelit atağı olarak karşımıza çıkar(10,14). Serebral kortikal ensefalit, beyinsapı ve serebellar demiyelinizan ataklar daha az sıklıkla görülür. Bizim çalışmamızda da MOGAD hastalarımız incelendiğinde %58'i ON, %14'ü transvers miyelit, %14'ü tekli veya çoklu serebral atak, %14'ü serebellar veya beyin sapı atağı

kliniği ile başvurmuştu. MS grubu hastaların %30'unda ON, %20'sinde TM, %40'ında tekli ya da çoklu serebral atak, %10'unda beyin sapı veya serebellar atak izlendi. Klinik ataklar açısından diğer gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

MOGAD hastalarının optik nöritleri %31-58 bilateral optik nörit şeklinde değişken oranlarda literatürde görülmektedir (10,16,60). MOGAD hastalarının optik nöritlerine fundoskopik bakı yapıldığında hastaların %45-95'inde optik disk ödemi görülmektedir (16,181). Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların 2'sinde (%5)'inde bilateral optik nörit kliniği mevcuttu. Bu hastaların biri MOGAD, diğeri MOG pozitifliği olup MOGAD tanı kriterini karşılamayan gruptaydı. MOGAD hastalarının %56'ında optik nörit kliniği mevcuttu ve optik nörit olan hastaların %25'i bilateral-optik nöritken, %50'sinde fundoskopik bakıda papil ödem saptandı. Diğer hasta gruplarında papil ödem izlenmedi. Az sayıda hastamız olmasından dolayı gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Kranial MR görüntüleme bulguları

ADEM benzeri tutulumlar pediatrik MOGAD hastalarında yaygın olarak görülse de her yaşta hastada görülebilir (31). Kranial MRG genellikle geniş, çok sayıda tentoryum üstünde, korteks, derin gri madde, talamik, bazal ganglia T2 hiperintensitelerini içerir (101). Lökodistrofi benzeri konfluens gösteren görüntüler görülebilir ve bu bulgu pediatrik grupta daha sıktır (182). Santral ven bulgusu MS beyin lezyonları için yüksek spesifik iken (99), NMOSD ve MOGAD'da yaygın değildir (183). Gadolinyum kontrast tutulumu genellikle MS'in aksine spesifik değildir (MS'te halka, açık halka benzeri tutulumlar MOGAD'ın aksine spesifiktir) (90). Kranial MR görüntülemelerinde MOG-IgG pozitifliği olan hastaların %47-68'inde beyinde T2 lezyon izlenmezken, MS hastalarında başlangıç atağında %8-16 Kranial MRG normal olabilir (23). MOG-IgG ilişkili beyin lezyonları iyi tanımlanamayan, geniş sınırlı, sıklıkla derin gri madde tutulumunu içerirken tipik MS lezyonları küçük, ovoid, periventriküler dik yerleşimli olarak görülür. Persiste eden T1 hipointensiteler MOG hastalarında nadir olarak görülmektedir. MOG pozitifliği olan hastalarda pons tutulumu sıktır. Orta serebellar pedinkülde geniş lezyonlar görüldüğünde MS ve NMOSD benzeri demiyelinizan hastalıkların aksine MOG-IgG pozitifliği düşündürür (101,112). Area postrema tutulumu NMOSD hastalarına daha spesifik olsa da MOGAD hastalarında da görülebilmektedir

(184). Serebral kortikal ensefalit daha nadir görülen bir fenotiptir FLAMES (tek taraflı kortikal FLAIR hiperintens lezyonlar anti MOG ilişkili ensefalit ve nöbetler) olarak da bilinmektedir (17,185).

Hastaların MRG'lerini beyin anatomik lokalizasyonlarına göre kortikal/jukstakortikal, periventriküler, derin ak madde, bazal ganglia, talamus, pons, medulla oblongata ve serebellar pedinkül olarak literatürdeki sık tutulum bölgelerini baz alarak inceledik. Hastalarımızın %35'inde infratentoriyel tutulum özellikleri görülmekteydi ve gruplar arası anlamlı fark saptanmadı %28-40. MOGAD hasta grubunda %42 hastanın (diğer gruplara göre yüksek oranda) derin ak madde tutulumu olmakla beraber istatistiksel anlamlılığa neden olmamaktaydı. MOGAD grubunda %56 hastada periventriküler lezyonlar saptanırken MS grubunda %95 hastada periventriküler lezyonlar mevcuttu. Periventriküler lezyonlar açısından MOGAD ve MS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,042$). Serum MOG-IgG pozitif olup MOGAD tanı kriterlerini karşılamayan hastalar ve MOG sınır negatif hastalarda periventriküler lezyonların oranı sırasıyla %75-80 olarak MS grubuna yakın saptandı. MOGAD grubunda hastalarımızın tamamında beyin parankiminde T2 hiperintens lezyonlar izlendi. MOGAD hastalarının %14'ünde talamus lezyonları, %14'ünde pons, %14'ünde medulla oblongata lezyonları, %72'sinde kortikal ve jukstakortikal lezyonlar ve %56'sında periventriküler lezyonlar saptandı. MOGAD grubunda serebellopedinküler lezyon saptanmazken MOG sınır negatif grupta 1 hastada (%20) ve MS grubunda 1 hastada (%5) serebellopedinküler lezyon saptandı. Hastaların hiçbirinde area postrema bölgesi lezyonu veya ADEM benzeri lezyon görülmedi. Lezyon anatomik lokalizasyonları literatür ile karşılaştırıldığında benzerlikler saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada MOGAD hastalarında %17 talamus, %11 bazal ganglia, %68 jukstakortikal, %48 periventriküler derin ak madde lezyonları saptanmıştır (186). Olgular lezyon lokalizasyonlarına göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu durum hasta gruplarımızdaki hasta sayılarının homojen olmamasından kaynaklanabilir.

Literatürde MOGAD hastalarının 2/3'ünde kranial MR görüntülemelerinin normal olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda normal kranial MRG'si olan hastamız yoktu. Hastalar lezyon sayılarına göre incelendi. MOGAD hasta grubunda hastaların %44'ü, MOG+ grupta %50'si 0-5 lezyon arasında lezyona sahipken MOG sınır negatif ve MS grubu hastalarda 0-5 lezyona sahip hastaların oranı sırasıyla %20-25 idi. Ortalama

lezyon sayısı MOGAD hastalarında 16,71 (min-maks: 1-52), MOG pozitif hastalarda 10,75 (min-maks: 1-36), MOG sınır negatif hastalarda 14,80 (min-maks: 3-30) ve MS hasta grubunda 25,05 (min-maks: 1-110) idi. Hasta grupları lezyon sayıları açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde geniş, düzensiz sınırlı, bulutsu özellik gösteren lezyonlar MOGAD hasta grubunda MS'e göre daha sık görülmekle beraber çalışmamızda MOGAD grubunda %28, MOG pozitif hasta grubunda %37,5, MOG sınır negatif grupta %80, MS grubunda %15 hastada saptandı. Bulutsu lezyonlar açısından incelendiğinde MOG sınır negatif ve MS grubu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,012).

Hastaların kranial MRG'leri kontrast tutulum paternlerine göre incelendiğinde MOGAD hastalarından 1 hastada (%14) kontrast tutulumu görüldü ve halkasal kontrastlanma şeklindeydi. MOG pozitif grupta %37,5, MOG sınır negatif grupta %60 ve MS grubunda %30 oranında kontrastlanma görüldü. MOG sınır negatif grupta kontrastlanma paterni sıklıkla nodülerdi (%40). MS grubunda kontrastlanma paternleri sıklıkla nodüler (%30) ve halkasal (%15) olarak izlendi. MOG pozitif grupta hastaların %12,5'u yamasal kontrastlanma, %12,5'u nodüler kontrastlanma, %25'i halkasal kontrastlanma özelliği göstermekteydi. Halkasal kontrastlanma özelliği literatürde MS grubuna spesifik olarak tanımlanmaktayken bizim çalışmamızda halkasal kontrastlanma MOGAD (%14), MOG pozitif (%14) ve MS (%15) grubunda benzer oranlarda saptandı. Nodüler kontrastlanan MOGAD hastamız yoktu ve MOG pozitif hastaların %12,5'u nodüler kontrastlanırken, nodüler kontrastlanma paterni diğer gruplarda benzerlik göstermekteydi (%30-40). Leptomeningeal kontrastlanma hiçbir hasta grubunda saptanmadı. Hasta grupları kontrastlanma paternine göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kranial MR görüntülemesinde sessiz yeni lezyonlar görülmesi MOGAD hastalarında MS hastalarına göre daha nadirdir. MS hastalarında sessiz beyin lezyonları hastalığın ilerleyişi hakkında prognostik değere sahipken MOGAD'da sessiz beyin lezyonlarının prognoz ile ilişkisi henüz bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada pediatrik MOGAD hastalarında ilk 3 ayda %44 oranında sessiz beyin lezyonları, %66'sında ilk 1 yılda sessiz beyin lezyonları saptanmıştır ve klinik relapsları ön görmede düşük prediktif değer ile ilişkilendirilmiştir (187). Başka bir çalışmada pediatrik ve erişkin 182 MOGAD hastası

incelenmiş sessiz beyin lezyonları nadir olarak %4.1 hastada saptanmış ancak sessiz beyin lezyonlarının relapslar ile güçlü ilişkisi olduğu tespit edilmişti (188).

Literatürde hastaların kranial MR bulgularında lezyonların kaybolması ile ilgili veriler bulunmaktadır. Pediatrik MOGAD ile ADEM tanılı hastaların %70'inde klinik ve radyolojik tam düzelme tariflenmektedir (70,71). Takiplerde T2 lezyonların kaybolması MS, NMOSD gruplarına göre MOGAD'da daha sık olarak görülmektedir (96,107). Sechi ve arkadaşlarının çalışmasında T2 lezyonların tamamen düzelmesi MOGAD (13/18, %72), MS grubunda (7/42, %17) $p<0,001$ olarak saptanmıştır (107). Asemptomatik veya sessiz yeni kranial MRG lezyonları MS ile ilişkilidir ve hastalık tedavi hedeflerinden biri lezyon yükünü önlemektir (113). MOGAD ve NMOSD hastalarında yeni gelişen asemptomatik beyin lezyonlarının prognoz, takip ve tedavi açısından önemi henüz bilinmemektedir ancak sıklığı MS'e göre daha az olarak izlenmektedir (188). En son olarak Syc-Mazurek ve arkadaşlarının çalışmasında yeni beyin T2 lezyonları MOGAD'da (1/25, %4), MS'e (14/26, %54) göre daha az oranda ($p<0,0001$) olarak saptanmıştır (189).

Hastalarımızın 1. yıl kontrol kranial MRG'ları incelendiğinde MOGAD grubunda yeni kranial MRG T2 hiperintens lezyon saptanmazken, MOG pozitif grupta (%37,5), MOG sınır negatif grupta (%40), MS grubunda (%35) benzer oranlarda kranial MRG T2 hiperintens lezyonlar görüldü. Kranial MR görüntülemelerde yeni lezyon görülmemesi MOGAD grubunda ve yeni lezyonlar görülmesi MS grubunda literatür ile benzer bulgular göstermektedir. Literatür ile ilgili veriler değerlendirildiğinde sessiz beyin lezyonlarının gelişmesi MS hastalarında prognostik öneme sahip olarak görünmektedir. Ara gruplar bu açıdan MS grubuna benzer oranda yeni kranial MRG lezyonları geliştirmiştir. İlerleyen çalışmalarda bu gruplar relaps oranları ve prognoz açısından değerlendirilmesi değerli bilgiler sağlayacaktır. Kranial MRG lezyonlarında küçülme görülen hasta oranları MOG sınır negatif hasta grubunun tamamında görülürken diğer hasta gruplarında benzer oranlarda izlendi (%42-50). Kaybolan lezyonlar açısından incelendiğinde MOGAD grubunda (%28), MOG pozitif grupta (%12,5), MOG sınır negatif grupta (%40), MS grubunda (%30) oranında görülmekteydi. Kontrol MR görüntülemelerinde hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatürde kaybolan lezyonlar incelendiğinde dramatik düzelen düzensiz büyük sınırlı lezyonlar ve düzelme örnekleri görülmektedir. Bizim hastalarımızın hiçbirinde ADEM benzeri veya tümefaktif büyük

lezyonlar yoktu. Hasta grupları arasında oluşan benzer sonuçların nedeni, MR görüntülemelerin 5mm kesitler ile yapılması ve ilk görüntülemeler ile kontrol görüntülemelerin benzer kesitleri tamamıyla aynı şekilde içerebileceği düşüncesidir.

Orbita MR Görüntüleme bulguları

Orbita MRG optik nörit klinik tanısı koymada gerekli olmasa da lezyon lokalizasyonunu saptamada ve lezyon karakteristiğini anlamada önemli rol oynamaktadır. Optik nörit MOGAD'ın en sık klinik prezentasyon şeklidir ve MS-ON'in aksine bilateral olma eğiliminde ve rekürren olabilmektedir (23). ON, MOGAD hastalarında optik sinir kılıfını etkiler ve orbital yağ dokusuna uzanır bununla birlikte optik sinirin uzunluğunun yarısından fazlasının yaygın kontrastlanması hastaların %80'inde görülür (73,128). Ödemli, kıvrımlı ve genişlemiş optik sinir sık olarak gözlenmektedir (111,128). Optik sinir başında ödem görülmesi, MOGAD'da NMOSD ve MS'ten daha sık olarak görülür ve optik sinirin tutulumları genellikle anterior segment tutulumu şeklindedir (23). MS'te optik sinir tutulumu genellikle unilateral, kısa segment, retrobulbar ve kanalikuler segmentlerde daha az yaygın kontrast tutulumu özelliği ile izlenmektedir (23,130). Yapılan çalışmalarda NMOSD, MOGAD ve MS hastaları kıyaslandığında uzun optik sinir tutulumu kötü prognoz işareti olmakla beraber MOGAD hasta grubunda en uzun segment tutulumlar görülse de tam klinik ve radyolojik iyileşme görülmekte, NMOSD'de ise bu hasta grupları içerisinde en kötü prognoz görülmektedir (190).

Hasta gruplarımız incelendiğinde MOGAD hastalarının %42'sinde, MOG pozitif hastaların %12,5'unda MOG sınır negatif hastaların %20'sinde ve MS hastalarının %10'unda orbita MR'larda lezyon izlendi. Orbita MR'da bilateral optik sinir tutulumu olan MOG pozitif hasta grubunda 1 hasta (%12,5) mevcuttu. Optik nörit olan MOGAD hastalarının %75'inde uzun segment tutulum, kontrast tutulumu ve ödemli ekspanse görünüm mevcuttu. Optik nörit olan MOGAD hastalarının %50'sinde perinörit bulguları görülmekteydi. Uzun segment tutulum ve perinörit gözlenen hasta diğer gruplarda bulunmamaktaydı. Optik sinirde ödem bulguları içeren MOG pozitif grupta 1 hasta (%12,5) ve MOG sınır negatif grupta 1 hasta (%20) bulunmaktayken MS grubunda optik sinir ödemi izlenmedi. Uzun segment optik sinir tutulumu ve optik sinirde ödemli görünüm açısından MOGAD grubu ve MS grubu arasında literatür ile uyumlu olarak istatistiksel anlamlı fark saptandı($p=0,012$).

1.yıl kontrol orbita MR görüntülemelerinde optik sinir ödemi görülen 5 hastanın tamamında (%100) literatür ile uyumlu olarak lezyon görülmemekteydi. Hastaların hiçbirinde kontrol MRG’de optik sinir kontrast tutulumu saptanmadı. Hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Spinal MR görüntüleme

Transvers miyelit MOGAD hastalarında sık klinik tutulum bulgularındandır. Klinik ve radyolojik görüntülemeler açısından NMOSD ve MS grubu hastalardan bazı farklılıklarla ayrılır. Erişkin MOGAD’larda TM kliniği %20 oranında görülmektedir (100). Transvers miyelit MOGAD hasta grubunda izole görülebildiği gibi optik nörit ve ADEM’e eşlik edebilir (79). Çoğu hastanın prognozu iyi ya da çok iyi motor kas gücü düzelmesi ile sonuçlanır ancak seksüel disfonksiyon ve mesane disfonksiyonu kalıcı olabilir (79). Tekrarlayan TM atakları nadir olarak görülmektedir (83). MOG ilişkili TM hastalarının %10’unda başlangıçta spinal MR görüntüleme bulgusu olmayabilir (191). Uzun segment tutulum (3 vertebra seviyesinden uzun spinal kord lezyonu) MOGAD hastalarının %60’ında görülmektedir ancak kısa segment tutulumlar ve çoklu spinal kord lezyonları da MOGAD’da görülebilen bulgulardır (70,79,81). Birçok akut T2 spinal kord lezyonu santral lokalizedir (%66-75) ve gri maddeye kısıtlanarak H işaretini oluşturabilir (%30-50) (79,81). %20-25 hastada ise spinal gri madde tutulumu gözlenmeyebilir (79).

MS hastalarının %90’ından fazlasında spinal kordda bir veya birden fazla lezyon saptanmaktadır (192). Servikal lezyonlar %50-60 üst torakal lezyonlar %20-45 oranlarında MS hastalarında görülmektedir (117). MS hastalarında T2 hiperintens, T1 izointens lezyonlar sagittal kesitte ovoid şekilde ve aksiyelde kama şeklinde lezyonlar izlenir (118).

Kontrast tutulumu %50 hastada bildirilmiş olup kauda equina liflerinde ve pial kontrastlanmalar bildirilmiştir (79,119,123). Konus tutulumu diğer hasta gruplarına göre MOGAD için daha sık bir bulgu olarak tanımlanmaktadır. Etemidafar ve arkadaşlarının 1000’den fazla hastayı içeren çalışmasında MS hastalarının %11’inde (11/863), NMOSD hastalarının %6’sında (9/150), MOGAD hastalarının %26’sında (7/27) konus medullaris tutulumu saptanmıştır (193). MS lezyonları genellikle kısa segment tutulum yapar. Aksiyelde posterior ve lateral lezyon yerleşimleri sıklıkla izlenir. Nadiren aksiyelde geniş

tutulumlar yapabilir ve kontrastlanma paterni genellikle spesifik olmayan nodüler paterndir (194).

Hastalarımızın %62,5'unda spinal kord lezyonu bulunmaktaydı ve bu lezyonların çoğu literatür ile uyumlu olarak servikal seviyelerde yer almaktaydı. MOGAD hastalarının %28'inde, MOG pozitif hastaların %62,5'unda, MOG sınır negatif hastaların %40'ında ve MS grubu hastaların %80'inde spinal lezyon izlenmekteydi. MOGAD dışındaki gruplarda daha sıklıkla spinal lezyon eşlik ettiği görülmektedir. Spinal lezyon bulunması açısından MOGAD ve MS grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,013$). 3 vertebra seviyesinden uzun spinal kord tutulumu olan MOGAD grubunda 1 hasta (%14) mevcuttu ve bu hastanın aksiyel görüntülemelerinde %50'den geniş lezyon oluşturduğu görülmekteydi. Aksiyel görüntülemelerde %50'den geniş lezyon bulunan MOG pozitif grupta 2 hasta (%25) daha bulunmaktaydı. Aksiyel kesitlerde %50'den az tutulum yapan lezyonlar açısından MS ve MOGAD grubu hastalar kıyaslandığında MS lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$). MOG pozitif hastalar ve MS grubu hastalar aksiyelde %50'den az tutulum açısından kıyaslandığında MS lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,030$). Diğer hasta gruplarında uzun segment tutulum saptanmadı. Kısa segment spinal lezyon MOGAD hastalarının %14'ünde görülürken diğer hasta gruplarında MS %80, MOG pozitif %50, MOG negatif %40 olarak saptandı. MOGAD ve MS grubu hastalar kıyaslandığında kısa segment lezyonlar açısından MS lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,005$). Hasta grupları bu veriler eşliğinde değerlendirildiğinde kısa segment spinal kord tutulumu ve aksiyelde %50'den az tutulum bulguları MOG sınır negatif ve MS grubunda benzer oranlarda saptanıp MOGAD ve MOG pozitif grup ile farklılık göstermektedir. Hasta sayısının az olması nedeniyle net yorum yapmak güçtür.

Transvers miyelit kliniği ile başvuran hastaların tamamında spinal kord lezyonlarında kontrastlanma görüldü. Literatür ile uyumlu olarak MOGAD grubunda kontrast tutan 1 hasta (%14) vardı ve yamalı kontrast tutulum paternine sahipti. MOG pozitif grupta 1 hastada (%12,5) halkasal kontrast tutulum paterni izlenmekteydi. MS grubunda 4 hastanın (%20) kontrast tutulumu bulunmaktaydı ve bu hastaların kontrast tutulum paternleri nodüler kontrast tutulum paterni şeklindeydi. Hastaların kontrastlanma paternleri literatür ile uyumlu olarak bulundu. Hasta grupları incelendiğinde kontrast tutulum paternleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Konus medullaris tutulumu olan MOGAD grubunda 1 hasta (%14) görüldü. Transvers miyelit kliniği ile başvuran MOGAD grubunda bulunan hastamızda uzun segment ödemli tutulum bulguları dışında H işareti bulgusu ve ependimal psödodilatasyon bulgusu görülmekteydi.

Hastalar lezyon yeri lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde MS hastalarının %35'i lateral, %35'i posterior, %20'si posterolateral lezyon bulundurmaktaydı. MOGAD grubunda lateral lezyon ve posterolateral lezyonlar izlenmezken diğer MOG pozitif ve MOG sınır negatif grupta sırasıyla lateral lezyonlar %25 ve %20, posterolateral lezyonlar %20 ve %20 oranında saptandı. MOGAD hastalarının %14'ünde kordda yaygın tutulum görülürken, %14'ünde anterior tutulum, %14'ünde posterior tutulum bulunmaktaydı. MS grubu hastalar, MOG pozitif ve MOG sınır negatif hastalar lateral ve posterolateral tutulum oranlarında benzerlikler içermekteyken MOGAD grubu ile farklılıklar göstermektedir. Ancak hasta sayımızın az olması nedeniyle istatistiksel anlamlı sonuç saptanamamıştır.

1.yıl kontrol spinal MR görüntülemelerinde MOGAD'ların %14'ünde MOG sınır negatiflerin %20'sinde ve MS grubunun %15'inde spinal yeni T2 hiperintens lezyon görülmüş olup MS grubunda 1 hastada (%5) bu lezyon kontrastlanma özelliği göstermekteydi. Hastaların %32,5'inde servikal lezyonlarda küçülme, %7,5'inde torakal lezyonlarda küçülme saptandı. Hastaların %5'inde kaybolan servikal lezyonlar ve %2,5'inde kaybolan torakal lezyonlar görüldü. Hasta grupları arasında 1.yıl kontrol spinal MR görüntülemeleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktaydı.

MR volümetri

Çalışmamızda toplam 15 hastanın MRG'leri 3D T1 sekansında 1mm kesitler ile ilk başvuruda ve 1. yıl kontrollerinde yapılarak değerlendirildi. Literatürde beyin parankim fraksiyonuna göre yapılan hesaplamalar daha güvenli olarak saptandığı için incelemede bu veri değerlendirildi. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri volümetri yapılamayan 25 hastamızın olması ve bu verilerin incelenememiş olmasıdır. Bunun nedeni hastalara başlangıçta teknik problemler nedeniyle 3D T1 görüntülemelerinin yapılamamış olması ve standart çekimler ile (5mm kesitler) sonuçların güvenilirliğinin tartışılır hale gelmesidir. Son yıllarda MR volümetri ile ilgili çalışmalar hızla artış göstermektedir. Son yapılan çalışmalarda vücutta bulunan su miktarı, hidrasyon miktarı

gibi değişkenlerden kolaylıkla etkilenebildiği gün içindeki çekimin uygulandığı saate göre bile volmetrinin değişebileceğine dair yayınlar bulunmaktadır. Beyin atrofisinin akut atak döneminde artış gösterebileceği ve kortikosteroidlere bağlı olarak yalancı atrofi görünümü olabileceği de çalışmalarda gösterilmiştir (195,196). Bu bilgiler ışığında standardize edilmesinde çeşitli güçlükler ile karşılaşılmış ya da karşılaşılacaktır. Volümetrik olarak incelenen hastalarımız akut atak başlangıcında çekilen MRG'leri ile değerlendirildi ve bu sırada kortikosteroid alan hastamız yoktu. 1. yıl kontrol MR görüntülemeler sırasında da kortikosteroid tedavi alan hasta yoktu.

22 MOGAD hastasının incelendiği bir çalışmada total beyin volümü, gri cevher ve beyaz cevher volümleri 1.yıl kontrollerinde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada derin gri madde ve serebellumda da MOGAD grubunda sağlıklı kontrollere göre düşüklük saptanmıştır (136).

Yapılan bir çalışmada MOGAD, NMOSD, MS hastaları karşılaştırılmış olup sağlıklı kontrollere göre beyin volüm ölçümleri düşük olarak saptansada istatistiksel anlamlı fark talamus volümü dışında saptanmamış, talamus volümü diğer hasta gruplarına göre anlamlı düşük saptanmıştır (137).

Son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmış olup veriler tam olarak tutarlı değildir (22,134,135). Duan ve arkadaşları MOGAD'larda beyaz cevher volümünün azaldığını raporlamış, Messina ve arkadaşları, Schmidt ve arkadaşları dikkat çeker beyaz cevher volüm azalması raporlamamıştır. Duan ve arkadaşları kortikal gri madde volüm azalması tariflemiş, Messina ve arkadaşları, Schmidt ve arkadaşları kortikal gri madde atrofi tariflememiştir. Duan ve arkadaşları, Messina ve arkadaşları gri madde volümünde azalma tariflemiştir ancak Schmidt ve arkadaşları gri cevher volümünde azalma tariflememiştir.

Bizim hastalarımızda 15 hastanın beyin volümetrik hesaplamaları yapıldı. Bu 15 (%100) olgunun 2'si (%13) MOGAD, 5'i (%33) MOG +, 2'si (%13) MOG -, 6'sı (%40) MS grubundan hastalardı. Beyin parankim fraksiyonu ortalaması $0,820 \pm 0,036$ idi ve 1.yıl kontrol ölçümler $0,813 \pm 0,034$ olarak saptandı. Hasta grupları kendi arasında kıyaslandığında beyin parankim fraksiyonları arasında başlangıçta ve 1. yıl kontrollerde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Sağlıklı kontrol grubumuz olmadığı için atrofi ile ilgili kıyaslama sadece hasta grupları arasında yapılabilirdi. Bu çalışmamızın volümetri

kısımındaki kısıtlılıklarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha uzun ölçekli takiplerle, daha fazla hasta sayısı ile sağlıklı kontrolleri de içeren hasta gruplarında değerlendirilmesi, aynı zamanda literatür ile bağlantılı olarak talamus vb. diğer beyin yapılarının da ölçümlerinin yapılması ilerleyen klinik çalışmalar için önemli görünmektedir.

EDSS ve tedavi yaklaşımı

MOGAD hastalarının klinik ilk ataktan sonra tam iyileşme ile sonuçlanabileceği yukarıda tartışılmıştı. Unutmamak gereklidir ki hastalığın başlangıç döneminde tekrarlayan ataklar görülebilmektedir. Hastalık seyri çoğunlukla monofazik olsa da tekrarlayıcı özellik gösterebilmektedir. MOGAD'da tedavi kullanım hedefleri hala belirsizliğini korumaktadır. Tedavide steroidler ve diğer immüsupresan ilaçlar kullanılır. Hastalığın özürlülük takibinde MS hastalarında olduğu gibi EDSS kullanılmaktadır.

Kohortlarda hastalık takip süresi uzadıkça medyan EDSS skorunda artış tanımlanmaktadır. Amerika kohortunda hastaların sadece %7'si EDSS> 4 (14), Sri Lanka kohortunda hastaların sadece %6'sı EDSS>6 olarak tanımlanmıştır (197). 14 yıllık bir seride medyan EDSS skoru 2, %7 hastanın EDSS skoru> 6 olarak bildirilmiştir(177). Arjantin kohortunda 177 aylık takipte medyan EDSS skoru 1, hastaların %37,5'inde EDSS> 3, %12,5'inde EDSS> 6 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada akut atak döneminde hastaların %84,4'ünde tam düzelme, %8,8'inde EDSS> 3 olarak saptanmıştır (198). Jarius ve arkadaşlarının çalışmasında EDSS medyan 2,5 (10), Ramanathan ve arkadaşlarının çalışmasında EDSS medyan 1 olarak saptanmıştır (16). NMOSD hastalarına göre iyi prognoz saptanmaktadır. Geniş ölçekli yapılan iki çalışmanın birinde 4,5 yıllık takipte hastaların medyan EDSS değerleri 6 (199), diğer çalışmada ortalama 7 yıllık takipte medyan EDSS 4,5 olarak saptanmıştır (200).

Çalışmamızda hastaların başvuru EDSS'leri ve 1 sene sonra kontrol muayene EDSS'leri kaydedildi. Hastaların %90'ında başvuru EDSS'si <3,5'in altındaydı. 1. yılın sonunda EDSS> 3,5 olan hastamız bulunmamaktaydı. Başlangıç EDSS skoru > 3,5 MOGAD hastalarının %28'inde, MS hastalarının %10'unda saptandı. Diğer hasta gruplarında EDSS> 3,5 olan hastamız bulunmamaktaydı. Oransal olarak MOGAD hastalarımızın ve MS hastalarımızın arasında fark saptansa da istatistiksel olarak anlamlı

fark bulunmadı. Bu durum MOGAD hasta sayısının MS hasta sayısına göre görece az olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Tüm hastaların EDSS skorları ortalaması $1,79 \pm 1,63$ idi. 1. yıl kontrol EDSS değerleri ortalaması $0,75 \pm 0,77$ olarak saptandı. MOGAD grubunun başlangıç EDSS değerleri ortalaması $3,50 \pm 2,29$ ve medyan 3 iken, 1.yıl kontrol EDSS skoru $1,14 \pm 0,90$ ve medyan 1 olarak saptandı. MOG pozitif ve MS grubunun başlangıç EDSS ortalamaları sırasıyla ($1,50 \pm 1,06$ medyan 2, $1,65 \pm 1,30$ medyan ve 1) idi ve 1. yıl kontrol EDSS'ler ortalaması sırasıyla ($0,88 \pm 0,83$ ve medyan 1, $0,65 \pm 0,74$ medyan 1) idi. MOG sınır negatif hastaların EDSS değerleri ortalaması $0,40 \pm 0,54$ ve medyan 0 idi. 1. yıl kontrol EDSS ortalaması $0,40 \pm 0,54$ ve medyan 0 olarak saptandı. Hastaların EDSS değerleri ortalaması MOGAD grubunda diğer gruplara göre belirgin yüksek izlenmekteydi. MOG pozitif grup ve MS grubu başlangıç ve sonlanım EDSS'leri açısından benzer sonuçlara sahipken MOG sınır negatif grupta EDSS belirgin olarak düşük saptandı. EDSS değişimleri açısından hastalar incelendiğinde MOG hastaları ortalama $-2,35 \pm 2,39$, MOG pozitif hastalar $-0,65 \pm 0,51$ ve MS hastalarında $-1,00 \pm 1,41$ şeklinde idi. Hasta grupları EDSS değişimlerine göre değerlendirildiğinde hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,102$).

Hastaların tamamı 7-10 gün 1000mg IVMP tedavisi aldı. Plazmaferez uygulanan MOGAD grubunda 1 hasta (%14) vardı. Hastaların akut dönem tedavisi sonrası oral steroid ile köprüleme yapılan toplam 5 hastamız (%12,5) mevcuttu. MOGAD hastalarından 4 hasta (%56), MOG pozitif grubundan 1 hasta (%12,5) oral steroid tedavisi aldı. Oral steroid alan hastalar kıyaslandığında MOGAD hastalarında MS hastalarına göre istatistiksel anlamlı oranda daha fazla oral steroid başlandığı görüldü ($p=0,002$). Bu noktada unutulmaması gereken hastaların başlangıç tedavi yönetiminde klinik tedavi kararlarının MOG-IgG sonuçları laboratuvarından henüz elde edilemediğinden serum antikorlarına göre verilmemiş olmasıdır. Oral steroid alan hastaların başlangıç EDSS skorları ortalaması $3,90 \pm 2,65$ medyan 3 (min-maks: 2-8) olarak izlendi. Oral steroid başlanmayan hastaların EDSS skorları ortalaması $1,49 \pm 1,22$ ve medyan 1 (min- maks: 0-4) olarak izlendi. Oral steroid alan hastalar ve almayan hastalar arasında EDSS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,023$). Hastaların akut atak döneminde MOG-IgG sonuçları bilinmezken klinisyen olarak bizleri idame oral steroid tedavisi başlamaya iten unsurlar hastanın kliniğinin başlangıçta kötü olması, EDSS'nin

yüksek olması, MS için atipik MR görüntülemelerinin olması, eğer MOGAD çıkacaksa steroid kesilmesiyle yineleyen atak olma ihtimali gibi nedenler olabilir.

Akut tedavi sonrasında hastalarda iyileşme durumu göstermeyen hiç hasta yoktu. Hastalar tam iyileşen ve kısmi iyileşen hastalar olarak incelendi. Tam iyileşen hastalardan kast edilen nörolojik muayenenin tamamen normal olması (EDSS=0) ve kısmi iyileşen hastalardan kast edilen ise EDSS'nin 0 olmaması durumudur. Bu ayırım tabii ki sadece hipoestezisi kalan vb. durumlarda EDSS'si çok düşük olan hastalarında maalesef kısmi iyileşen hastalar grubunda yer almasına neden olmuştur. Hastalarımızın %55'i akut tedavi sonrasında tam iyileşme gösterirken %45'i kısmi iyileşme göstermiştir. MOGAD hastalarında tam iyileşme oranı %28, kısmi iyileşen hastalar oranı %72 olarak saptanırken bu oranlar diğer hasta gruplarında benzerlikler göstermektedir. Tam iyileşen hastalar MOG pozitif grupta %62, MOG sınır negatif grupta %60, MS grubunda %60 olarak saptandı. Bu bulgular eşliğinde yukarıda bahsedilen verilere göre MOGAD hastalarının başlangıçta EDSS skorları diğer hasta gruplarına göre yüksek ve akut dönem tedaviden tam iyileşen hasta oranları diğer gruplara göre düşük olmasına rağmen 1.yıl EDSS skorları açısından tüm grupların medyan değerleri 1 olup, diğer gruplarla arasında anlamlı fark bulunmadığı gözlenmektedir.

Hangi tedavinin optimal tedavi olarak tercih edileceği sınırlı sayıda çalışma bulunmasına rağmen oral kortikosteroid tedavilerin uzun süreli yan etkileri göz önüne alınarak RTX, AZA, mikofenolat mofetil, metotreksat ve IVIg relaps önlemede etkin olarak görünmektedir (168,169). RTX, NMOSD'de en önemli atak önleyici tedaviyken MOGAD'da da potansiyel önemli bir ajan olarak atak önleyici tedavide ortaya çıkmaktadır (104,167,169). 13 çalışmayı içeren bir meta analizde RTX alan MOGAD hastalarının %55'i relaps gözlenmeden takip edilmiş, EDSS ve atak sıklığı oranlarında anlamlı azalma sağlamıştır (171). RTX'in relapssızlık üzerindeki etkileri çalışmalarca gösterilmiş olsada hastalığın doğal seyri monofazik ve ataksız seyredebildiği için RTX'in etkinliğini ayırt etmekte çalışmalarda kısıtlılık yaratmaktadır. Pediatrik hasta grubunda daha yüksek relaps riski ve engellilik bulunmaktadır ve erişkin hasta grubuna göre RTX pediatrik grupta daha az etkilidir (201).

MOGAD hastalarında relapslar genellikle ilk ataktan sonraki 6 ay içerisinde görülmektedir. Relapslar oral kortikosteroid tedavilerin azaltılması veya kesilmesinin ilk 2 ayında görülme eğilimindedir(14,16). 2 çalışmada benzer relaps riskleri bildirilmiştir:

15.5 aylık takipte hastaların %36'sında (16/44), 10.78 aylık takipte hastaların %27'sinde (37/139) relaps görülmüştür (14,71).

Atak önleyici tedaviler açısından incelendiğinde hastaların %75'ine atak önleyici tedaviler başlandı. Hastaların %17,5'ine RTX, %5'ine AZA, %7,5'una fingolimod, %25'ine DMF, %7,5'una GTA, %7,5'una teriflunomid, %2,5'una natalizumab, %2,5'una kladribin başlandı. Atak önleyici tedavi almayan hastalar incelendiğinde MOGAD hastalarının %42'si, MOG pozitif hastaların %37,5'inin atak önleyici tedavi almadığı görüldü. Bunun nedenleri tekrarlayan ataklar açısından daha az riske sahip olmaları ve klinik olarak arada kalan durumlarda tedavi açısından klinisyende net kanaat oluşana kadar bir süre hastayı izleme yolunun tercih edilmesi, tedavi onam süreci ve bakanlık ile ilişkili süreçler, hastaların tedaviyi kabul etmemesi gibi nedenler yer almaktaydı. MOGAD hastalarının %28'i RTX, %28'i AZA almaktaydı. MOG pozitif grupta %62,5 RTX almaktaydı. Bu iki grupta tedavi çoğunlukla RTX tercih edilmişti. Bu iki grupta hastalık modifiye edici tedavi alan hasta yokken MOG sınır negatif ve MS grubunda sırasıyla %80, %85 hasta, hastalık modifiye edici tedavi almaktaydı. MOG negatif grup ve MS grubunda MOGAD ve MOG pozitif gruba göre istatistiksel anlamlı olarak hastalık modifiye edici ajanlar tercih edilmişti. (MOGAD-MS p=0,000, MOGAD-MOG negatif p=0,010, MOG pozitif- MS p=0,000, MOG pozitif MOG negatif p=0,007). Hastaların AZA veya RTX alma oranları MOGAD grubunda %56, MOG pozitif grupta %62,5'idi. MOGAD ve MOG pozitif grup MOG sınır negatif grup ve MS grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak AZA veya RTX tercih edilmişti. (MOGAD-MS p=0,002, MOG pozitif- MS p=0,001). Yukarıda bahsedilen verilere göre MOGAD grubu hastaları ve MOG pozitif olan hastaları benzer tedavi etme eğiliminde olduğumuz, MOG sınır negatif ve MS grubu hastaları benzer şekilde tedavi etmekte olduğumuz görülmektedir. Bu karar sadece MOG-IgG sonucuna göre hareket edildiği anlamı teşkil etmemekte, hastanın spektrumun neresinde olduğuna göre tedavi tercihleri değişmektedir.

Hastaların öyküleri sorgulandığında hastaların %60'ı tek atak (başvuru atağı), %40'ı geçmişte de atak olabilecek klinik tarif etmekteydi. MOGAD hastalarının %86'sında tek atak, %14'ünde çoklu atak öyküsü gözlenirken MOG pozitif hastalarda %50 tek atak, MOG negatif hastalarda %60 tek atak, MS hastalarında %55 tek atak görülmekteydi. MOGAD hastalarının çoğunun klinik başvuruda tek atak içerdiği söylenebilir ve MOG pozitif, MOG negatif, MS gruplarından bu açıdan oransal olarak

ayrıldığı görülmektedir. Hastaların 1 yıllık takiplerinde MOGAD ve MOG sınır negatif grupta yeni klinik atak izlenmezken, MOG sınır pozitif grupta 1 hastada (%12,5) yeni klinik atak görülmüştür. Bu bulgular MOGAD açısından literatür ile de uyumluluk göstermektedir.

Serum MOG antikorları

Günümüzde MOG antikorlarının şüphelenilen hastalardan canlı hücre temelli testler kullanılarak yapılması önerilmektedir ve BOS testlerinin önemi artmakta olsa da kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (32,70). ELISA testleri düşük sensitivite ve spesifite nedeniyle artık önerilmemektedir. MOGAD klinik özellikleri için pozitif prediktif değeri MOG-IgG'nin net pozitifliklerinde anlamlı artış göstermektedir ve düşük pozitif değerlerin daha tutarsız olduğu görülmektedir (202,203). Hastaların atak sırasında MOG-IgG seropozitifliğinin saptanma olasılığı artarken, ideal olarak test kortikosteroid ve IVIg tedavileri öncesinde bakılması gerekmektedir (204). MOG-IgG titreleri genellikle zamanla düşer, yıllar boyunca pozitif kalabilir ya da tedavi ile veya tedavisiz negatifleşebilir. MOG-IgG titreleri relaps ve düzelme için güçlü prognostik değer içermemektedir (12,205,206).

Hastaların serum MOG-IgG örnekleri canlı hücre temelli testler ile hastaların ilk atak başvurularında ve 1.yıl kontrollerinde çalışıldı. Hastalar MOG antikor örnekleri çalışılırken steroid tedavi almamaktaydı. MS grubu hastaların MOG örnekleri başlangıçta ve 1.yıl kontrollerinde negatifti. MOGAD grubu hastaların %14'ü yüksek titrede net pozitif, %28'i düşük titrede net pozitif, %58'i sınır pozitif değerlerdeydi. MOG pozitif grupta hastaların %75'i sınır pozitif, %12,5'i düşük pozitiflik içermekteydi. 1.yıl kontrol örneklerinde MOGAD grubunda %14 hasta orta yüksek pozitif, %28'i sınır pozitif, %58'i sınır negatif değerlerde saptanırken hiçbir hastanın negatif sonucu bulunmamaktaydı. Hastaların 1.yıl kontrol serum örneklerinde %12,5 hasta düşük pozitif, %37,5 hasta sınır pozitif, %37,5 hasta sınır negatif, %12,5 hasta net negatif olarak saptandı. MOG sınır negatif saptanan grup 1.yıl kontrollerinde %60'ı sınırdaki negatifliğini korurken %40'ı negatif olarak değerlendirildi. Hasta örneklerimiz literatürle uyumlu olarak ataksız ve tedavi altında iken kontrol serum MOG-IgG değerlerinde MOGAD grubunda sınır pozitif değerlerden sınır negatif değerlere doğru değişim, MOG pozitif grupta sınır pozitif değerlerden sınır negatif ve negatif sonuçlara değişim, MOG sınır negatif grupta ise negatifliğe doğru değişim oransal olarak izlenmektedir. MOGAD grubu ve MOG pozitif

grup 1.yıl kontrollerinde de sırasıyla %42 ve %50 oranlarında sınır pozitif ve üzerinde değerlerde izlenmektedir. Bu durumun literatürde de görüldüğü gibi klinik tekrarı ve ataksız hastalık ile ilişkileri henüz belirsizdir ve ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Hasta gruplarının MOGAD tanı kriterlerini karşılayıp karşılamamasından bağımsız olarak MS grubundaki serum MOG-IgG değerlerinde olduğu kadar net negatiflik bandında olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayısının MOG-IgG pozitifliği alt gruplarında az olması, MR volümetrik incelemelerinin yeterli hastaya teknik nedenlerle yapılamamış olması sayılabilir. İleride daha geniş vaka serileri ile MOG-IgG pozitifliği olan hastaların klinik, radyolojik, laboratuvar özelliklerinin ortaya konması, meta analiz çalışmaları, standardizasyon ve algoritmalar geliştirilmesi klinisyenler için ayırıcı tanı ve tedaviye katkıda bulunacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Demyelinizan hastalıklar açısından son 20 yılda çok fazla çalışma yapılmış olup ve bu sayede yeni tanımlanan antikorların kullanıma girmesiyle klinisyen olarak bizlerin de demiyelinizan hastalıklara bakışı değişmiştir. MS hastalığında tanı ve tedavi modeliteleri gelişmiş olsa da diğer MS dışı demiyelinizan hastalıkların, özellikle son yıllarda tanımlanan MOGAD'ın görüntüleme ve tanısal bulguları optimize edilememiştir. Yeni yapılan çalışmalarla birlikte bu konudaki bilgilerimiz artmaktadır ve belki çok yakın bir gelecekte yeni başka antikorların hastalık sürecine etkileri ortaya konulacaktır. Görüntüleme ve diğer tanısal bulgular ile hastalığın erken dönemde tanınması, tedavi seçeneklerinin MS gibi demiyelinizan hastalıklardan farklı olması nedeniyle önem taşımaktadır. Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'ne başvuran farklı pozitiflik düzeyleri içeren 20 MOG-IgG hastasının (7 MOGAD hastası, 8 MOG pozitif hasta ve 5 MOG sınır negatif hasta) ve 20 MS hastası olmak üzere toplam 40 hastanın klinik ve radyolojik bulgularını özetlemeyi amaçladık.

Çalışmamızın sonuçlarına göre MOGAD hastaları MS hastalarına göre daha ileri yaşta görülmekteydi. MOGAD hasta grubunda cinsiyetler arasında farklılık bulunmadı, diğer hasta grupları kadın cinsiyette daha sık görülmekteydi.

MOGAD hastalarında OKB tip 2 pozitifliği nadir olarak saptanırken MS hastalarında, MOG pozitif ve MOG sınır negatif grupta OKB pozitifliği sık bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.

MOGAD hastaları en sık ON ile başvurmuştur. Optik nöriti olan hastaların %50'sinde papil ödem bulunmaktadır. Diğer hasta gruplarında papil ödem saptanmamıştır.

Kranial MRG'ler değerlendirildiğinde periventriküler lezyonlar MS grubunda MOGAD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla bulunmaktadır. MOG pozitif ve MOG sınır negatif grupların periventriküler lezyon varlığı MS'e yakın oranlarda saptanmıştır. Kranial MR'da kontrastlanan lezyonlar MOGAD grubunda daha az bulunurken diğer gruplarda benzer oranlarda saptanmıştır. 1.yıl kontrol kranial MRG'lerinde MOGAD grubunda yeni lezyon izlenmezken diğer gruplarda benzer oranlarda yeni lezyonlar izlenmiştir.

MOGAD hastalarında optik sinirde ekspansiyon görünüm ve optik sinirde uzun segment tutulum MS hastalarına göre istatistiksel anlamlı oranda fazla saptanmıştır. Diğer hasta gruplarında uzun segment optik sinir lezyonu saptanmamıştır. MOGAD optik nöriti saptanan hastaların %50'sinde perinörit bulgusu saptanmıştır. Diğer hasta gruplarında perinörit bulgusu saptanmamıştır.

Spinal MRG bulguları değerlendirildiğinde MS hastalarında daha çok spinal lezyon görülmesi, kısa segment tutulum bulunması, aksiyelde %50'den az tutulum olması MOGAD grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. Spinal görüntülemelerde sadece MOGAD grubunda uzun segment spinal tutulum, ekspansiyonlu görünüm, H bulgusu, ependimal kanal psödodilatasyonu bulgusu, konus medullaris tutulumu olan hastalar bulunmaktayken diğer gruplarda bu bulgulara rastlanmamıştır. Aksiyelde %50'den fazla tutulum MOGAD ve MOG pozitif hastalarda görülmüştür. Spinal lezyonların posterior ve lateralde görülmeleri yüzdesel olarak MS, MOG pozitif ve MOG sınır negatif grupta benzerlik içermektedir.

Hastalık başlangıç EDSS'leri MOGAD grubunda daha yüksekken diğer gruplarda benzerdir. Hastaların 1.yıl kontrollerinde EDSS değerleri tüm gruplarda benzerlik göstermektedir. MOGAD hastalarının başlangıç kliniği daha ağır olarak izlense de hastaların tedaviye yanıtı iyidir sonucu çıkarılabilir.

MR volümetrik değerlendirmede teknik yetersizliklerinden dolayı incelenen hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Anlamlı sonuçlar için daha fazla hastada değerlendirme yapılması gerekir.

Hastaların tedavileri değerlendirildiğinde akut dönemde MOGAD ve MOG pozitif hastalarda idame tedavide oral steroid kararı alınmıştır. MS grubunda ve MOG sınır negatif grupta idame oral steroid kullanılmamıştır. MOGAD hastalarında MS hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda oral steroidler tercih edilmiştir. Oral steroid alan ve almayan hastalar incelendiğinde EDSS skoru oral steroid alan hastalarda istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. Klinisyenlerin oral steroid başlama kararı sırasında MOG-IgG testleri sonuçlanmamış olup bu kararı vermelerinde görüntüleme ve hastalığın klinik bulgularının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Uzun süreli koruyucu tedavi yaklaşımımız açısından MOGAD ve MOG pozitif grupta RTX, AZA gibi ilaçları MS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla tercih ederken MS ve MOG sınır negatif grupta hastalık modifiye edici ilaçları MOG ve MOG pozitif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla tercih ettiğimiz görülmektedir.

Tek atak öyküsü MOGAD grubunda yüksek iken diğer gruplarda çoklu atak sıklığı oransal olarak benzerlik göstermektedir.

Hastalık 1. yıl kontrolünde MOG-IgG değerleri pozitif olan gruplarda sınır negatiflik ve net negatifliğe doğru kaymakta olduğu görülmektedir. MOG antikorlarının akut hastalık döneminde daha yüksek oranda saptandığı görülmektedir. Buna rağmen hastaların çoğunda persistan bir şekilde sınır pozitiflik ve sınır negatiflik değerleri devam etmiştir. Antikor titrelerini değerlendirecek, prognostik önemi hakkında yorum yapmamızı sağlayabilecek çok sayıda demiyelinizan hasta gruplarıyla yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu veriler ışığında MOGAD yeni tanı kriterleri ile hastalar değerlendirildiğinde MOGAD tanısı alan hastalar belirgin olarak diğer hasta gruplardan klinik, radyolojik ve laboratuvar olarak ayrılmaktadır. MOG pozitifliği olup MOGAD tanı kriterlerini karşılamayan hastalar görüntüleme ve klinik bulguları açısından yer yer MOGAD grubu ile yer yer MS grubu ile benzerlikler gösteren ara bir grup olarak görünmekte olup MOG antikorlarının önemi belirsizliğini korumaktadır. MOG sınır negatif saptanan grup birçok açıdan MS grubu ile benzer özellikler göstermektedir. MOGAD grubu ve MS grubu hastalar belirgin olarak klinik, radyolojik ve laboratuvar olarak ayrılmaktadır. Demiyelinizan hastalık spektrumu içerisinde halen açıklanmayı bekleyen çok soru bulunmaktadır. Yakın gelecekte yapılacak çalışmalarda bu sorulara cevap alabileceğimizi ve cevaplar için yapılacak çalışmalara katkıda bulunabileceğimizi düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Lebar R, Baudrimont M, Vincent C. Chronic experimental autoimmune encephalomyelitis in the guinea pig. Presence of anti-M2 antibodies in central nervous system tissue and the possible role of M2 autoantigen in the induction of the disease. *J Autoimmun.* 1989 Apr;2(2):115–32.
2. Johns TG, Bernard CCA. The Structure and Function of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein. *J Neurochem.* 1999 Jan;72(1):1–9.
3. Marta CB, Montano MB, Taylor CM, Taylor AL, Bansal R, Pfeiffer SE. Signaling Cascades Activated upon Antibody Cross-linking of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein. *Journal of Biological Chemistry.* 2005 Mar;280(10):8985–93.
4. Linington C, Bradl M, Lassmann H, Brunner C, Vass K. Augmentation of demyelination in rat acute allergic encephalomyelitis by circulating mouse monoclonal antibodies directed against a myelin/oligodendrocyte glycoprotein. *Am J Pathol.* 1988 Mar;130(3):443–54.
5. Peschl P, Bradl M, Höftberger R, Berger T, Reindl M. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein: Deciphering a Target in Inflammatory Demyelinating Diseases. *Front Immunol.* 2017 May 8;8.
6. Iglesias A, Bauer J, Litzenburger T, Schubart A, Linington C. T- and B-cell responses to myelin oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Glia.* 2001 Nov 2;36(2):220–34.
7. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.* 2005 Aug 15;202(4):473–7.
8. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol.* 2019 Feb 17;15(2):89–102.
9. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation.* 2018 Dec 3;15(1):134.
10. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation.* 2016 Dec 28;13(1):280.
11. Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol.* 2019 May 19;266(5):1280–6.
12. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, Audoin B, Zephir H, Bourre B, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults. *Neurology.* 2018 May 22;90(21):e1858–69.

13. Mariotto S, Ferrari S, Monaco S, Benedetti MD, Schanda K, Alberti D, et al. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated syndromes: a multicenter study. *J Neurol*. 2017 Dec 23;264(12):2420–30.
14. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernandez A, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*. 2017 Dec 1;140(12):3128–38.
15. Adachi H, Ide Y, Takahashi T, Yoneda Y, Kageyama Y. Cerebral cortical encephalitis with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody. *Rinsho Shinkeigaku*. 2018;58(12):767–70.
16. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, Nguyen TK, Merheb V, Fung VSC, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Feb;89(2):127–37.
17. Fukushima N, Suzuki M, Ogawa R, Hayashi K, Takanashi J ichi, Ohashi T. A case of anti-MOG antibody-positive multiphasic disseminated encephalomyelitis co-occurring with unilateral cerebral cortical encephalitis. *Rinsho Shinkeigaku*. 2017;57(11):723–8.
18. Biotti D, Bonneville F, Tournaire E, Ayrignac X, Dalli  re CC, Mahieu L, et al. Optic neuritis in patients with anti-MOG antibodies spectrum disorder: MRI and clinical features from a large multicentric cohort in France. *J Neurol*. 2017 Oct 15;264(10):2173–5.
19. Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders With Aquaporin-4 and Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies. *JAMA Neurol*. 2014 Mar 1;71(3):276.
20. Carnero Contentti E, Okuda DT, Rojas JI, Chien C, Paul F, Alonso R. MRI to differentiate multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease. *Journal of Neuroimaging*. John Wiley and Sons Inc; 2023.
21. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, Jorge FM d. H, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014 Feb 11;82(6):474–81.
22. Schmidt FA, Chien C, Kuchling J, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Siebert N, et al. Differences in Advanced Magnetic Resonance Imaging in MOG-IgG and AQP4-IgG Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Comparative Study. *Front Neurol*. 2020 Sep 30;11.
23. Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, Tantsis EM, Reddel SW, Henderson AP, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016 Apr 10;22(4):470–82.
24. Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev*. 2016 Apr;15(4):307–24.

25. Zhong X, Wang Y, Luo W, Ma X, Sun X, Jiang B, et al. Evolution in anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody detection and its clinical significance: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2023 Apr;11(7):287–287.
26. Bettelli E, Baeten D, Jäger A, Sobel RA, Kuchroo VK. Myelin oligodendrocyte glycoprotein–specific T and B cells cooperate to induce a Devic-like disease in mice. *Journal of Clinical Investigation.* 2006 Sep 1;116(9):2393–402.
27. Di Pauli F, Mader S, Rostasy K, Schanda K, Bajer-Kornek B, Ehling R, et al. Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating diseases. *Clinical Immunology.* 2011 Mar;138(3):247–54.
28. Waters P, Woodhall M, O'Connor KC, Reindl M, Lang B, Sato DK, et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation.* 2015 Jun 19;2(3):e89.
29. O'Connell K, Hamilton-Shield A, Woodhall M, Messina S, Mariano R, Waters P, et al. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Oct;91(10):1126–8.
30. de Mol C, Wong Y, van Pelt E, Wokke B, Siepmann T, Neuteboom R, et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Multiple Sclerosis Journal.* 2020 Jun 16;26(7):806–14.
31. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Rollot F, Arrambide G, Deschamps R, Maillart E, et al. Clinical Features and Risk of Relapse in Children and Adults with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody–Associated Disease. *Ann Neurol.* 2021 Jan 15;89(1):30–41.
32. Tea F, Lopez JA, Ramanathan S, Merheb V, Lee FXZ, Zou A, et al. Characterization of the human myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody response in demyelination. *Acta Neuropathol Commun.* 2019 Dec 3;7(1):145.
33. Guggenmos J, Schubart AS, Ogg S, Andersson M, Olsson T, Mather IH, et al. Antibody Cross-Reactivity between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and the Milk Protein Butyrophilin in Multiple Sclerosis . *The Journal of Immunology.* 2004 Jan 1;172(1):661–8.
34. Wang H, Munger KL, Reindl M, O'Reilly EJ, Levin LI, Berger T, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies and multiple sclerosis in healthy young adults. *Neurology.* 2008 Oct 7;71(15):1142–6.
35. Bettelli E, Baeten D, Jäger A, Sobel RA, Kuchroo VK. Myelin oligodendrocyte glycoprotein–specific T and B cells cooperate to induce a Devic-like disease in mice. *Journal of Clinical Investigation.* 2006 Sep 1;116(9):2393–402.

36. Sinmaz N, Amatoury M, Merheb V, Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Autoantibodies in movement and psychiatric disorders: updated concepts in detection methods, pathogenicity, and CNS entry. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Sep;1351(1):22–38.
37. Reindl M, Schanda K, Woodhall M, Tea F, Ramanathan S, Sagen J, et al. International multicenter examination of MOG antibody assays. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020 Mar 5;7(2):e674.
38. O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL, Chitnis T, Bettelli E, Xu C, et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med*. 2007 Feb 12;13(2):211–7.
39. O'Connor KC, Appel H, Bregoli L, Call ME, Catz I, Chan JA, et al. Antibodies from Inflamed Central Nervous System Tissue Recognize Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein. *The Journal of Immunology*. 2005 Aug 1;175(3):1974–82.
40. Lampasona V, Franciotta D, Furlan R, Zanaboni S, Fazio R, Bonifacio E, et al. Similar low frequency of anti-MOG IgG and IgM in MS patients and healthy subjects. *Neurology*. 2004 Jun 8;62(11):2092–4.
41. Haase CG, Guggenmos J, Brehm U, Andersson M, Olsson T, Reindl M, et al. The fine specificity of the myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody response in patients with multiple sclerosis and normal healthy controls. *J Neuroimmunol*. 2001 Mar;114(1–2):220–5.
42. Marti Fernandez I, Macrini C, Krumbholz M, Hensbergen PJ, Hipgrave Ederveen AL, Winklmeier S, et al. The Glycosylation Site of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Affects Autoantibody Recognition in a Large Proportion of Patients. *Front Immunol*. 2019 Jun 11;10.
43. Mariotto S, Gajofatto A, Batzu L, Delogu R, Sechi G, Leoni S, et al. Relevance of antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in CSF of seronegative cases. *Neurology*. 2019 Nov 12;93(20):e1867–72.
44. Kim Y, Hyun JW, Woodhall MR, Oh YM, Lee JE, Jung JY, et al. Refining cell-based assay to detect MOG-IgG in patients with central nervous system inflammatory diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 May;40:101939.
45. Brilot F, Dale RC, Selter RC, Grummel V, Reddy Kalluri S, Aslam M, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol*. 2009 Dec;66(6):833–42.
46. López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, Dubey D, McKeon A, Flanagan EP, et al. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG–Associated Disorders. *JAMA Neurol*. 2018 Nov 1;75(11):1355.

47. Hyun JW, Woodhall MR, Kim SH, Jeong IH, Kong B, Kim G, et al. Longitudinal analysis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in CNS inflammatory diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Oct;88(10):811–7.
48. Zhou Y, Huang Q, Lu T, Sun X, Fang L, Lu Z, et al. Azathioprine therapy in a case of pediatric multiple sclerosis that was seropositive for MOG-IgG. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2017 Apr;38:71–3.
49. Probstel AK, Dornmair K, Bittner R, Sperl P, Jenne D, Magalhaes S, et al. Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2011 Aug 9;77(6):580–8.
50. Lalive P, Häusler M, Maurey H, Mikaeloff Y, Tardieu M, Wiendl H, et al. Highly reactive anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies differentiate demyelinating diseases from viral encephalitis in children. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011 Mar 22;17(3):297–302.
51. McLaughlin KA, Chitnis T, Newcombe J, Franz B, Kennedy J, McArdel S, et al. Age-Dependent B Cell Autoimmunity to a Myelin Surface Antigen in Pediatric Multiple Sclerosis. *The Journal of Immunology*. 2009 Sep 15;183(6):4067–76.
52. Cobo-Calvo Á, d'Indy H, Ruiz A, Collongues N, Kremer L, Durand-Dubief F, et al. Frequency of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody in multiple sclerosis. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020 Mar 13;7(2):e649.
53. Chan A, Decard B, Franke C, Grummel V, Zhou D, Schottstedt V, et al. Serum antibodies to conformational and linear epitopes of myelin oligodendrocyte glycoprotein are not elevated in the preclinical phase of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2010 Oct 4;16(10):1189–92.
54. Jarius S, Pellkofer H, Siebert N, Korporeal-Kuhnke M, Hümmert MW, Ringelstein M, et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 1: Results from 163 lumbar punctures in 100 adult patients. *J Neuroinflammation*. 2020 Dec 3;17(1):261.
55. Jarius S, Lechner C, Wendel EM, Baumann M, Breu M, Schimmel M, et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 2: Results from 108 lumbar punctures in 80 pediatric patients. *J Neuroinflammation*. 2020 Dec 3;17(1):262.
56. Mader S, Gredler V, Schanda K, Rostasy K, Dujmovic I, Pfaller K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation*. 2011 Dec 28;8(1):184.
57. Rostásy K, Mader S, Hennes E, Schanda K, Gredler V, Guenther A, et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013 Jul 20;19(8):1052–9.

58. Rostasy K, Mader S, Schanda K, Huppke P, Gärtner J, Kraus V, et al. Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies in Pediatric Patients With Optic Neuritis. *Arch Neurol*. 2012 Jun 1;69(6).
59. Goyal M, Menon BK, Krings T, Patil S, Qazi E, McTaggart RA, et al. What constitutes the M1 segment of the middle cerebral artery? *J Neurointerv Surg*. 2016 Dec;8(12):1273–7.
60. Ramanathan S, Reddel SW, Henderson A, Parratt JDE, Barnett M, Gatt PN, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2014 Dec;1(4):e40.
61. Dale RC, Tantsis EM, Merheb V, Kumaran RYA, Sinmaz N, Pathmanandavel K, et al. Antibodies to MOG have a demyelination phenotype and affect oligodendrocyte cytoskeleton. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2014 Jun;1(1):e12.
62. Baumann M, Sahin K, Lechner C, Hennes EM, Schanda K, Mader S, 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 Mar 1;86(3):265–72.
63. Zhao Y, Tan S, Chan TCY, Xu Q, Zhao J, Teng D, et al. Clinical features of demyelinating optic neuritis with seropositive myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody in Chinese patients. *British Journal of Ophthalmology*. 2018 Oct;102(10):1372–7.
64. Zhou L, Huang Y, Li H, Fan J, Zhangbao J, Yu H, et al. MOG-antibody associated demyelinating disease of the CNS: A clinical and pathological study in Chinese Han patients. *J Neuroimmunol*. 2017 Apr;305:19–28.
65. Zhong X, Zhou Y, Chang Y, Wang J, Shu Y, Sun X, et al. Seizure and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Encephalomyelitis in a Retrospective Cohort of Chinese Patients. *Front Neurol*. 2019 Apr 26;10.
66. Wang L, Zhangbao J, Zhou L, Zhang Y, Li H, Li Y, et al. Encephalitis is an important clinical component of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated demyelination: a single-center cohort study in Shanghai, China. *Eur J Neurol*. 2019 Jan 24;26(1):168–74.
67. Fan S, Xu Y, Ren H, Guan H, Feng F, Gao X, et al. Comparison of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-antibody disease and AQP4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) when they co-exist with anti-NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor encephalitis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Feb;20:144–52.
68. Zhou L, Zhangbao J, Li H, Li X, Huang Y, Wang M, et al. Cerebral cortical encephalitis followed by recurrent CNS demyelination in a patient with concomitant anti-MOG and anti-NMDA receptor antibodies. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Nov;18:90–2.

69. Sarigecili E, Cobanogullari MD, Komur M, Okuyaz C. A rare concurrence: Antibodies against Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and N-methyl-d-aspartate receptor in a child. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Feb;28:101–3.
70. Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernandez E, Sepulveda M, Ruiz-Garcia R, Muñoz-Batista M, et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2020 Mar;19(3):234–46.
71. Waters P, Fadda G, Woodhall M, O'Mahony J, Brown RA, Castro DA, et al. Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children With Demyelinating Syndromes. *JAMA Neurol*. 2020 Jan 1;77(1):82.
72. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol*. 2023 Mar;22(3):268–82.
73. Chen JJ, Flanagan EP, Jitprapaikulsan J, López-Chiriboga A (Sebastian) S, Fryer JP, Leavitt JA, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues, and Outcome. *Am J Ophthalmol*. 2018 Nov;195:8–15.
74. Bennett JL, Costello F, Chen JJ, Petzold A, Bioussé V, Newman NJ, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment. *Lancet Neurol*. 2023 Jan;22(1):89–100.
75. Rempe T, Tarhan B, Rodriguez E, Viswanathan VT, Gyang TV, Carlson A, et al. Anti-MOG associated disorder—Clinical and radiological characteristics compared to AQP4-IgG+ NMOSD—A single-center experience. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Feb;48:102718.
76. Lechner C, Baumann M, Hennes EM, Schanda K, Marquard K, Karenfort M, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Aug;87(8):897–905.
77. Huppke P, Rostasy K, Karenfort M, Huppke B, Seidl R, Leiz S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013 Jun 5;19(7):941–6.
78. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. Vol. 22, *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd; 2023. p. 268–82.
79. Mariano R, Messina S, Kumar K, Kuker W, Leite MI, Palace J. Comparison of Clinical Outcomes of Transverse Myelitis Among Adults With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody vs Aquaporin-4 Antibody Disease. *JAMA Netw Open*. 2019 Oct 9;2(10):e1912732.

80. Ciron J, Cobo-Calvo A, Audoin B, Bourre B, Brassat D, Cohen M, et al. Frequency and characteristics of short versus longitudinally extensive myelitis in adults with MOG antibodies: A retrospective multicentric study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020 Jul 31;26(8):936–44.
81. Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, Morris PP, Sechi E, Zalewski NL, et al. Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody. *JAMA Neurol*. 2019 Mar 1;76(3):301.
82. Mariano R, Messina S, Roca-Fernandez A, Leite MI, Kong Y, Palace JA. Quantitative spinal cord MRI in MOG-antibody disease, neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Brain*. 2021 Feb 12;144(1):198–212.
83. Jitrapaikulsan J, Lopez Chiriboga AS, Flanagan EP, Fryer JP, McKeon A, Weinshenker BG, et al. Novel Glial Targets and Recurrent Longitudinally Extensive Transverse Myelitis. *JAMA Neurol*. 2018 Jul 1;75(7):892.
84. Hyun JW, Kwon YN, Kim SM, Lee HL, Jeong WK, Lee HJ, et al. Value of Area Postrema Syndrome in Differentiating Adults With AQP4 vs. MOG Antibodies. *Front Neurol*. 2020 Jun 4;11.
85. Kunchok A, Krecke KN, Flanagan EP, Jitrapaikulsan J, Lopez-Chiriboga AS, Chen JJ, et al. Does area postrema syndrome occur in myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG-associated disorders (MOGAD)? *Neurology*. 2020 Jan 14;94(2):85–8.
86. Sinha S, Banwell B, Tucker A, Storm PB, Huh J, Lang SS. Hemispherectomy and externalized ventricular drain placement in a pediatric patient with myelin oligodendrocyte glycoprotein-associated tumefactive demyelinating disease. *Child's Nervous System*. 2022 Jan 2;38(1):185–9.
87. Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, Kaneko K, Akaishi T, Takai Y, et al. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2017 Mar 16;4(2):e322.
88. Wegener-Panzer A, Cleaveland R, Wendel EM, Baumann M, Bertolini A, Häusler M, et al. Clinical and imaging features of children with autoimmune encephalitis and MOG antibodies. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020 Jul 1;7(4):e731.
89. Hamid SHM, Whittam D, Saviour M, Alorainy A, Mutch K, Linaker S, et al. Seizures and Encephalitis in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein IgG Disease vs Aquaporin 4 IgG Disease. *JAMA Neurol*. 2018 Jan 1;75(1):65.
90. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019 Jul 1;142(7):1858–75.
91. Geraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F, De Stefano N, Enzinger C, Filippi M, et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nat Rev Neurol*. 2018 Apr 9;14(4):199–213.

92. Beck ES, Maranzano J, Luciano NJ, Parvathaneni P, Filippini S, Morrison M, et al. Cortical lesion hotspots and association of subpial lesions with disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2022 Aug 10;28(9):1351–63.
93. Filippi M, Rocca MA, Calabrese M, Sormani MP, Rinaldi F, Perini P, et al. Intracortical lesions: Relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Nov 30;75(22):1988–94.
94. Sinnecker T, Dorr J, Pfueller CF, Harms L, Ruprecht K, Jarius S, et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Aug 14;79(7):708–14.
95. Calabrese M, Oh MS, Favaretto A, Rinaldi F, Poretto V, Alessio S, et al. No MRI evidence of cortical lesions in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2012 Oct 16;79(16):1671–6.
96. Cortese R, Prados Carrasco F, Tur C, Bianchi A, Brownlee W, De Angelis F, et al. Differentiating Multiple Sclerosis From AQP4-Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG-Antibody Disease With Imaging. *Neurology*. 2023 Jan 17;100(3):e308–23.
97. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, Enzinger C, Calabrese M, De Stefano N, et al. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1446.
98. Sati P, Oh J, Constable RT, Evangelou N, Guttmann CRG, Henry RG, et al. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol*. 2016 Dec 11;12(12):714–22.
99. Maggi P, Absinta M, Grammatico M, Vuolo L, Emmi G, Carlucci G, et al. Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. *Ann Neurol*. 2018 Feb;83(2):283–94.
100. Bartels F, Lu A, Oertel FC, Finke C, Paul F, Chien C. Clinical and neuroimaging findings in MOGAD–MRI and OCT. *Clin Exp Immunol*. 2021 Nov 2;206(3):266–81.
101. Jurynczyk M, Geraldes R, Probert F, Woodhall MR, Waters P, Tackley G, et al. Distinct brain imaging characteristics of autoantibody-mediated CNS conditions and multiple sclerosis. *Brain*. 2017 Mar;140(3):617–27.
102. Matsumoto Y, Misu T, Mugikura S, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, et al. Distinctive lesions of brain MRI between MOG-antibody-associated and AQP4-antibody-associated diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Jun;92(6):682–4.
103. Salama S, Khan M, Shanechi A, Levy M, Izbudak I. MRI differences between MOG antibody disease and AQP4 NMOSD. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020 Dec 15;26(14):1854–65.

104. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Oct 22;6(1):85.
105. Juryńczyk M, Tackley G, Kong Y, Geraldles R, Matthews L, Woodhall M, et al. Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMOSD and MOG-antibody disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Feb;88(2):132–6.
106. Cacciaguerra L, Morris P, Tobin WO, Chen JJ, Banks SA, Elsbernd P, et al. Tumefactive Demyelination in MOG Ab–Associated Disease, Multiple Sclerosis, and AQP-4-IgG–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurology*. 2023 Mar 28;100(13):e1418–32.
107. Sechi E, Krecke KN, Messina SA, Buciuc M, Pittock SJ, Chen JJ, et al. Comparison of MRI Lesion Evolution in Different Central Nervous System Demyelinating Disorders. *Neurology*. 2021 Sep 14;97(11):e1097–109.
108. Clarke L, Arnett S, Bukhari W, Khalilidehkordi E, Jimenez Sanchez S, O’Gorman C, et al. MRI Patterns Distinguish AQP4 Antibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2021 Sep 9;12.
109. Carnero Contentti E, Rojas JI, Criniti J, Lopez PA, Daccach Marques V, Soto de Castillo I, et al. Towards imaging criteria that best differentiate MS from NMOSD and MOGAD: Large multi-ethnic population and different clinical scenarios. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 May;61:103778.
110. Chen L, Chen C, Zhong X, Sun X, Zhu H, Li X, et al. Different features between pediatric-onset and adult-onset patients who are seropositive for MOG-IgG: A multicenter study in South China. *J Neuroimmunol*. 2018 Aug;321:83–91.
111. Shahriari M, Sotirchos ES, Newsome SD, Yousem DM. MOGAD: How It Differs From and Resembles Other Neuroinflammatory Disorders. *American Journal of Roentgenology*. 2021 Apr;216(4):1031–9.
112. Banks SA, Morris PP, Chen JJ, Pittock SJ, Sechi E, Kunchok A, et al. Brainstem and cerebellar involvement in MOG-IgG-associated disorder versus aquaporin-4-IgG and MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Apr;92(4):384–90.
113. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162–73.
114. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177–89.
115. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2015 Mar 17;84(11):1165–73.

116. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, Lennon VA, Lucchinetti CF, McKeon A, et al. Short Myelitis Lesions in Aquaporin-4-IgG-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *JAMA Neurol.* 2015 Jan 1;72(1):81.
117. Hua LH, Donlon SL, Sobhanian MJ, Portner SM, Okuda DT. Thoracic spinal cord lesions are influenced by the degree of cervical spine involvement in multiple sclerosis. *Spinal Cord.* 2015 Jul 13;53(7):520–5.
118. de Seze J. Acute myelopathies: Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain.* 2001 Aug 1;124(8):1509–21.
119. Fadda G, Alves CA, O'Mahony J, Castro DA, Yeh EA, Marrie RA, et al. Comparison of Spinal Cord Magnetic Resonance Imaging Features Among Children With Acquired Demyelinating Syndromes. *JAMA Netw Open.* 2021 Oct 13;4(10):e2128871.
120. Denève M, Biotti D, Patsoura S, Ferrier M, Meluchova Z, Mahieu L, et al. MRI features of demyelinating disease associated with anti-MOG antibodies in adults. *Journal of Neuroradiology.* 2019 Sep;46(5):312–8.
121. Aronson JK. Biomarkers and surrogate endpoints. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 May;59(5):491–4.
122. Etemadifar M, Salari M, Kargaran PK, Sigari AA, Nouri H, Etemadifar F, et al. Conus medullaris involvement in demyelinating disorders of the CNS: A comparative study. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Sep;54:103127.
123. Rinaldi S, Davies A, Fehmi J, Beadnall HN, Wang J, Hardy TA, et al. Overlapping central and peripheral nervous system syndromes in MOG antibody-associated disorders. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation.* 2021 Jan 3;8(1):e924.
124. Cobo-Calvo Á, Sepúlveda M, Bernard-Valnet R, Ruiz A, Brassat D, Martínez-Yélaños S, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in aquaporin 4 antibody seronegative longitudinally extensive transverse myelitis: Clinical and prognostic implications. *Multiple Sclerosis Journal.* 2016 Mar 24;22(3):312–9.
125. Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, Marques VD, Flores-Rivera J, Lana-Peixoto M, et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Oct;45:102428.
126. Carnero Contentti E, López PA, Criniti J, Pettinicchi JP, Cristiano E, Patrucco L, et al. Chiasmatic lesions on conventional magnetic resonance imaging during the first event of optic neuritis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein-associated disease in a Latin American cohort. *Eur J Neurol.* 2022 Mar 19;29(3):802–9.
127. Carnero Contentti E, Delgado-García G, López PA, Criniti J, Pettinicchi JP, Correa-Díaz EP, et al. Acute optic nerve lesions in first-ever NMOSD-related optic neuritis using conventional brain MRI: A Latin American multicenter study. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Nov;46:102558.

128. Akaishi T, Sato DK, Nakashima I, Takeshita T, Takahashi T, Doi H, et al. MRI and retinal abnormalities in isolated optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies: a comparative study: Table 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Apr;87(4):446–8.
129. Solomon JM, Paul F, Chien C, Oh J, Rotstein DL. A window into the future? MRI for evaluation of neuromyelitis optica spectrum disorder throughout the disease course. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Jan 9;14:175628642110143.
130. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 11;378(2):169–80.
131. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Oct;84(10):1082–91.
132. Yang L, Li H, Xia W, Quan C, Zhou L, Geng D, et al. Quantitative brain lesion distribution may distinguish MOG-ab and AQP4-ab neuromyelitis optica spectrum disorders. *Eur Radiol*. 2020 Mar 20;30(3):1470–9.
133. Chien C, Oertel FC, Siebert N, Zimmermann H, Asseoyer S, Kuchling J, et al. Imaging markers of disability in aquaporin-4 immunoglobulin G seropositive neuromyelitis optica: a graph theory study. *Brain Commun*. 2019 Jan 1;1(1).
134. Zhuo Z, Duan Y, Tian D, Wang X, Gao C, Ding J, et al. Brain structural and functional alterations in MOG antibody disease. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021 Aug 15;27(9):1350–63.
135. Messina S, Mariano R, Roca-Fernandez A, Cavey A, Jurynczyk M, Leite MI, et al. Contrasting the brain imaging features of MOG-antibody disease, with AQP4-antibody NMOSD and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2022 Feb 28;28(2):217–27.
136. Rechtman A, Brill L, Zveik O, Uliel B, Haham N, Bick AS, et al. Volumetric Brain Loss Correlates With a Relapsing MOGAD Disease Course. *Front Neurol*. 2022 Mar 24;13.
137. Lotan I, Billiet T, Ribbens A, Van Hecke W, Huang B, Kister I, et al. Volumetric brain changes in MOGAD: A cross-sectional and longitudinal comparative analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Jan;69:104436.
138. Reindl M, Schanda K, Woodhall M, Tea F, Ramanathan S, Sagen J, et al. International multicenter examination of MOG antibody assays. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020 Mar 5;7(2):e674.
139. Giesser BS. Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2011 May;29(2):381–8.
140. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug 1;84(8):909–14.

141. Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013 May 26;9(5):267–76.
142. Andersson M, Alvarez-Cermenio J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Aug 1;57(8):897–902.
143. Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, Paul F, Bialer O, Bach M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2019 Jul 21;6(4):e572.
144. Hacohen Y, Banwell B. Treatment Approaches for MOG-Ab-Associated Demyelination in Children. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Jan 22;21(1):2.
145. Rode J, Pique J, Maarouf A, Ayrignac X, Bourre B, Ciron J, et al. Time to steroids impacts visual outcome of optic neuritis in MOGAD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023 Apr;94(4):309–13.
146. Soelberg K, Specovius S, Zimmermann HG, Grauslund J, Mehlsen JJ, Olesen C, et al. Optical coherence tomography in acute optic neuritis: A population-based study. *Acta Neurol Scand*. 2018 Dec;138(6):566–73.
147. Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, Tisavipat N, Jamali S, Kunchok A, et al. Details and outcomes of a large cohort of MOG-IgG associated optic neuritis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Dec;68:104237.
148. Vosoughi AR, Muccilli A, Schneider R, Rotstein D, Micieli JA. Recovery of Vision in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein–IgG Optic Neuritis Without Treatment: A Case Series. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2022 Jun 24;
149. Sotirchos ES, Vasileiou ES, Salky R, Huda S, Mariotto S, Chen JJ, et al. Treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disease with subcutaneous immune globulin. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103462.
150. Whittam DH, Karthikeyan V, Gibbons E, Kneen R, Chandratre S, Ciccarelli O, et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. *J Neurol*. 2020 Dec 4;267(12):3565–77.
151. Huda S, Whittam D, Jackson R, Karthikeyan V, Kelly P, Linaker S, et al. Predictors of relapse in MOG antibody associated disease: a cohort study. *BMJ Open*. 2021 Nov 30;11(11):e055392.
152. Tajfirouz DA, Bhatti MT, Chen JJ. Clinical Characteristics and Treatment of MOG-IgG–Associated Optic Neuritis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Dec 26;19(12):100.
153. Song H, Zhou H, Yang M, Wang J, Liu H, Sun M, et al. Different Characteristics of Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Seropositive Male Optic Neuritis in China. *J Ophthalmol*. 2019 Apr 1;2019:1–7.

154. Faissner S, Nikolayczik J, Chan A, Gold R, Yoon MS, Haghikia A. Immunoabsorption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 Jul 22;9(4):281–6.
155. Kobayashi M, Nanri K, Taguchi T, Ishiko T, Yoshida M, Yoshikawa N, et al. Immunoabsorption therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders long after the acute phase. *J Clin Apher*. 2015 Feb;30(1):43–5.
156. Oji S, Nomura K. Immunoabsorption in neurological disorders. *Transfusion and Apheresis Science*. 2017 Oct;56(5):671–6.
157. Levy M. Plasmapheresis for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2018 Nov 26;5(6):e510.
158. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):206–16.
159. Osman C, Jennings R, El-Ghariani K, Pinto A. Plasma exchange in neurological disease. *Pract Neurol*. 2020 Apr;20(2):92–9.
160. Elson L, Panicker J, Mutch K, Boggild M, Appleton R, Jacob A. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014 Apr 28;20(4):501–4.
161. Chen JJ, Flanagan EP, Pittock SJ, Stern NC, Tisavipat N, Bhatti MT, et al. Visual Outcomes Following Plasma Exchange for Optic Neuritis: An International Multicenter Retrospective Analysis of 395 Optic Neuritis Attacks. *Am J Ophthalmol*. 2023 Aug;252:213–24.
162. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, Mariotto S, Fadda G, Dinoto A, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. *Front Neurol*. 2022 Jun 17;13.
163. Oliveira LM, Apóstolos-Pereira SL, Pitombeira MS, Bruel Torretta PH, Callegaro D, Sato DK. Persistent MOG-IgG positivity is a predictor of recurrence in MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis and myelitis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019 Dec 12;25(14):1907–14.
164. Al-Ani A, Chen JJ, Costello F. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD): current understanding and challenges. *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023.
165. Healy S, Elhadd KT, Gibbons E, Whittam D, Griffiths M, Jacob A, et al. Treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G-associated disease. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2021 Feb 17;12(1):22–41.
166. Chwalisz BK, Levy M. The Treatment of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease: A State-of-the-Art Review. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2022 Sep;42(3):292–6.

167. Hachohen Y, Wong YY, Lechner C, Jurynczyk M, Wright S, Konuskan B, et al. Disease Course and Treatment Responses in Children With Relapsing Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody–Associated Disease. *JAMA Neurol.* 2018 Apr 1;75(4):478.
168. Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, Jitprapaikulsan J, Dubey D, Lopez Chiriboga A (Sebastian) S, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology.* 2020 Jul 14;95(2):e111–20.
169. Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, Pardo S, Gornall M, Cicconi S, et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: An international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Sep;44:102251.
170. Lu Q, Luo J, Hao H, Liu R, Jin H, Jin Y, et al. Efficacy and safety of long-term immunotherapy in adult patients with MOG antibody disease: a systematic analysis. *J Neurol.* 2021 Dec 30;268(12):4537–48.
171. Nepal G, Kharel S, Coghlan MA, Rayamajhi P, Ojha R. Safety and efficacy of rituximab for relapse prevention in myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G (MOG-IgG)-associated disorders (MOGAD): A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol.* 2022 Mar;364:577812.
172. Spagni G, Sun B, Monte G, Sechi E, Iorio R, Evoli A, et al. Efficacy and safety of rituximab in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders compared with neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023 Jan;94(1):62–9.
173. Pineles SL, Repka MX, Liu GT, Waldman AT, Borchert MS, Khanna S, et al. Assessment of Pediatric Optic Neuritis Visual Acuity Outcomes at 6 Months. *JAMA Ophthalmol.* 2020 Dec 1;138(12):1253.
174. Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, d’Indy H, Armangué T, Ruiz A, Maillart E, et al. Usefulness of MOG-antibody titres at first episode to predict the future clinical course in adults. *J Neurol.* 2019 Apr 3;266(4):806–15.
175. Havla J, Pakeerathan T, Schwake C, Bennett JL, Kleiter I, Felipe-Rucián A, et al. Age-dependent favorable visual recovery despite significant retinal atrophy in pediatric MOGAD: how much retina do you really need to see well? *J Neuroinflammation.* 2021 Dec 29;18(1):121.
176. Deschamps R, Pique J, Aygnac X, Collongues N, Audoin B, Zéphir H, et al. The long-term outcome of MOGAD: An observational national cohort study of 61 patients. *Eur J Neurol.* 2021 May 19;28(5):1659–64.
177. Lopez-Chiriboga AS, Sechi E, Buciuc M, Chen JJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Long-term Outcomes in Patients With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Immunoglobulin G–Associated Disorder. *JAMA Neurol.* 2020 Dec 1;77(12):1575.

178. Costello F. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2022 Aug;28(4):1131–70.
179. Ramagopalan S V., Sadovnick AD. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2011 May;29(2):207–17.
180. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology*. 2008 Jul 8;71(2):129–35.
181. Chen JJ, Flanagan EP, Jitrapaikulsan J, López-Chiriboga A (Sebastian) S, Fryer JP, Leavitt JA, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody–Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues, and Outcome. *Am J Ophthalmol*. 2018 Nov;195:8–15.
182. Hacohen Y, Rossor T, Mankad K, Chong W ‘Kling,’ Lux A, Wassmer E, et al. ‘Leukodystrophy-like’ phenotype in children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Apr 30;60(4):417–23.
183. Ciotti JR, Eby NS, Brier MR, Wu GF, Chahin S, Cross AH, et al. Central vein sign and other radiographic features distinguishing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease from multiple sclerosis and aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis Journal*. 2022 Jan 19;28(1):49–60.
184. Kunchok A, Krecke KN, Flanagan EP, Jitrapaikulsan J, Lopez-Chiriboga AS, Chen JJ, et al. Does area postrema syndrome occur in myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG-associated disorders (MOGAD)? *Neurology*. 2020 Jan 14;94(2):85–8.
185. Budhram A, Mirian A, Le C, Hosseini-Moghaddam SM, Sharma M, Nicolle MW. Unilateral cortical FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG-associated Encephalitis with Seizures (FLAMES): characterization of a distinct clinico-radiographic syndrome. *J Neurol*. 2019 Oct 26;266(10):2481–7.
186. Li H, Yang L, Wu Z, Zhou L, Bao Y, Geng D, et al. Brain MRI features of Chinese Han patients with MOG-antibody disease. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Aug;43:102167.
187. Fadda G, Banwell B, Waters P, Marrie RA, Yeh EA, O’Mahony J, et al. Silent New Brain MRI Lesions in Children with MOG-Antibody Associated Disease. *Ann Neurol*. 2021 Feb 30;89(2):408–13.
188. Camera V, Holm-Mercer L, Ali AAH, Messina S, Horvat T, Kuker W, et al. Frequency of New Silent MRI Lesions in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease and Aquaporin-4 Antibody Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 8;4(12):e2137833.
189. Syc-Mazurek SB, Chen JJ, Morris P, Sechi E, Mandrekar J, Tillema JM, et al. Frequency of New or Enlarging Lesions on MRI Outside of Clinical Attacks in Patients With MOG-Antibody–Associated Disease. *Neurology*. 2022 Nov 1;99(18):795–9.

190. Akaishi T, Nakashima I, Takeshita T, Mugikura S, Sato DK, Takahashi T, et al. Lesion length of optic neuritis impacts visual prognosis in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*. 2016 Apr;293:28–33.
191. Sechi E, Krecke KN, Pittock SJ, Dubey D, Lopez-Chiriboga AS, Kunchok A, et al. Frequency and characteristics of MRI-negative myelitis associated with MOG autoantibodies. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021 Feb 27;27(2):303–8.
192. Lopez Chiriboga S, Flanagan EP. Myelitis and Other Autoimmune Myelopathies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2021 Feb;27(1):62–92.
193. Etemadifar M, Salari M, Kargaran PK, Sigari AA, Nouri H, Etemadifar F, et al. Conus medullaris involvement in demyelinating disorders of the CNS: A comparative study. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Sep;54:103127.
194. Zalewski NL, Rabinstein AA, Brinjikji W, Kaufmann TJ, Nasr D, Ruff MW, et al. Unique Gadolinium Enhancement Pattern in Spinal Dural Arteriovenous Fistulas. *JAMA Neurol*. 2018 Dec 1;75(12):1542.
195. Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, Rocca MA, Ciccarelli O, Enzinger C, et al. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nat Rev Neurol*. 2020 Mar 24;16(3):171–82.
196. Zivadinov R, Reder AT, Filippi M, Minagar A, Stuve O, Lassmann H, et al. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008 Jul 8;71(2):136–44.
197. Senanayake B, Jitprapaikulsan J, Aravinthan M, Wijesekera JC, Ranawaka UK, Riffsy MT, et al. Seroprevalence and clinical phenotype of MOG-IgG-associated disorders in Sri Lanka. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Aug 6;jnnp-2018-320243.
198. Deschamps R, Pique J, Aygnac X, Collongues N, Audoin B, Zéphir H, et al. The long-term outcome of MOGAD: An observational national cohort study of 61 patients. *Eur J Neurol*. 2021 May 19;28(5):1659–64.
199. Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, Tanaka M, Kitagawa Y, Matsui M, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Dec 1;82(12):1360–4.
200. Sepúlveda M, Armangué T, Sola-Valls N, Arrambide G, Meca-Lallana JE, Oreja-Guevara C, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2016 Jun 14;3(3):e225.
201. Bruijstens AL, Wendel EM, Lechner C, Bartels F, Finke C, Breu M, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 – Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2020 Nov;29:41–53.

202. Sechi E, Buciuc M, Pittock SJ, Chen JJ, Fryer JP, Jenkins SM, et al. Positive Predictive Value of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody Testing. *JAMA Neurol.* 2021 Jun 1;78(6):741.
203. Held F, Kalluri SR, Berthele A, Klein AK, Reindl M, Hemmer B. Frequency of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in a large cohort of neurological patients. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2021 Apr 25;7(2):205521732110227.
204. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain.* 2008 Jun 21;131(11):3072–80.
205. Hennes EM, Baumann M, Schanda K, Anlar B, Bajer-Kornek B, Blaschek A, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology.* 2017 Aug 29;89(9):900–8.
206. Akaishi T, Sato DK, Takahashi T, Nakashima I. Clinical spectrum of inflammatory central nervous system demyelinating disorders associated with antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Neurochem Int.* 2019 Nov;130:104319.