

Optikospinal Multipl Skleroz Klinik Seyir ve İmmünolojik Parametreler

Opticospinal Multiple Sclerosis Clinical Course and Immunological Parameters

Özlem Mercan^{1*} , Zekiye Ülger² , Cemile Handan Mısırlı² , Recai Türkoğlu² 

¹Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Mercan Ö, Ülger Z, Mısırlı CH, Türkoğlu R. Opticospinal Multiple Sclerosis Clinical Course and Immunological Parameters. Experimed 2018; 8(2): 47-51.

ÖZ

Amaç: Optikospinal multipl sklerozun (OSMS) klinik seyrinin klasik multipl sklerozdan (MS) farklı olduğu bilinmekte, nöromyelitis optika (NMO) ile de benzerliği dikkat çekmektedir. Biz bu çalışmayla OSMS'li klasik MS ve NM'dan ayıracak immunolojik parametreler tanımlayıp hastalığın seyri ve tedavi seçimi açısından fikir vermesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 20 MS, 14 OSMS, 18 NMO ve 21 sağlıklı kontrol olgusu alındı. Serum sitokin düzeyleri çoklu boncuk yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar ANOVA ve Tukey'in post hoc testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: IL-8 düzeyleri MS ve OSMS gruplarında NMO ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,0001$). IL-6 düzeyleri ise NMO ve sağlıklı kontrol gruplarında MS ve OSMS grubundan anlamlı derecede düşüktü ($p=0,042$). Tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) düzeyine bakıldığında NMO ve sağlıklı kontrol gruplarının MS ve OSMS gruplarından anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p<0,0001$).

Sonuç: Çalışmamız OSMS ve NMO hastalarında birbirinden farklı sitokin düzeylerinin olduğunu göstermiş ve özellikle spinal longitudinal lezyonu olmayan, Aquaporin-4 (Aqp-4) negatif OSMS'nin bir NMO spektrum hastalığı varyantı olmadığını destekleyen bulgular sunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Optik sinir, spinal kord, demiyelinizan

GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS) T lenfosit aracılı, relapslarla seyreden demiyelinizan, otoimmün hastalık olarak bilinmektedir. Optikospinal Multipl Skleroz (OSMS)'nin klinik seyrinin, klasik MS'ten farklı olduğu yönünde çalışmalar vardır. Ayrıca OSMS hastalarının semptom ve bulguları bir diğer otoim-

ABSTRACT

Objectives: The clinical course of opticospinal multiple sclerosis (OSMS) is different from that of classical multiple sclerosis (MS) and exhibits a remarkable similarity with that of neuromyelitis optica (NMO). This study aimed to define the immunological parameters of OSMS to distinguish OSMS from classic MS and NMO and to highlight the pathology of OSMS and treatment choice.

Material and Method: In total, 20 patients with MS, 14 with OSMS, 18 with NMO, and 21 healthy controls were enrolled in the study. Serum cytokine levels were measured using the multiple bead method, and the results were compared with those obtained using the post hoc analysis of variance and Tukey's test.

Results: Interleukin (IL)-8 levels were significantly lower in the MS and OSMS groups than in the NMO and control groups ($p<0,0001$). IL-6 levels were found to be significantly lower in the NMO and control groups than in the MS and OSMS groups ($p=0,042$). Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) levels were significantly lower in the NMO and control groups than in the MS and OSMS groups ($p<0,0001$).

Conclusion: The findings of our study suggest that people with OSMS and NMO exhibit different levels of cytokines and that Aqp-4-negative OSMS, which is not a spinal longitudinal disease, is not a variant of NMO.

Keywords: Optic nerve, spinal cord, demyelinating

mün hastalık olan nöromyelitis optika (NMO) ile büyük benzerlik taşımaktadır.

OSMS ve NMO'nun tedavisi farklıdır, önemli bir nokta olarak OSMS'te kullanılan bazı immünomodulator ilaçlar NMO bulgularında kötüleşmeye sebep olmaktadır. İkisinin ayırıcı tanısında kullanılan aquaporin-4 (Aqp-4) antikoru NMO hastalarının %40-50'sinde negatiftir. Bu yüzden NMO

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Özlem Mercan **E-mail:** ozlemmercans3@gmail.com

Geliş Tarihi/Received Date: 01.09.2018 **Kabul Tarihi/Accepted Date:** 06.09.2018

© Copyright 2018 by The Istanbul University Faculty of Science • Available online at <http://experimed.istanbul.edu.tr/tr/>

© Telif Hakkı 2018 İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi • Makale metnine http://experimed.istanbul.edu.tr/tr/_sayfasından ulaşılabilir.

ve MS'yi ayırmak için kullanılacak ek laboratuvar yöntemlere ihtiyaç vardır.

Ayrıca spinal tutulumu olan MS hastalarında olmayan MS hastalarına göre farklı mekanizmaların işlediği gösterilmiştir. Spinal tutulumun ön planda olduğu OSMS ve NMO olguları ile serebral lezyonların ön planda olduğu klasik MS olguları arasında immünopatojenik farklılıkların varlığı günümüze kadar detaylı araştırılmamıştır.

Biz bu çalışmayı OSMS ve NMO ayırımı sağlayacak ek serum belirteçleri saptamak ve spinal tutulumun ön planda olduğu otoimmün demiyelinizan hastalıklarla klasik MS arasında var olabilecek immünopatolojik farklılıkları belirtmek amacıyla planladık.

TNF- α önemli ölçüde aktif mononükleer fagositler, T lenfositler ve nötrofillerden salgılanan bir sitokindir. TNF- α sayesinde çoğalan kemokinler ve adezyon molekülleri immün hücrelerin inflamasyon alanına kemotaksisini sağlar. IL-1 ve TNF- α , IL-6 sentezini tetikler (1). Edinsel immün sistemde ana hedefi B lenfositlerdir, antikör üretiminin uyarılmasında etkin rol oynar (1). IL-6'nın kronik inflamatuvar yanıtları ve yine inflamatuvar sitokin olan Th22 ve Th 17 dönüşümünde rol aldığı bilinmektedir (2).

Antiinflamatuvar sitokinlerden olan IL-10 aktive monositler/makrofajlar ve düzenleyici T hücreler tarafından salgılanır. Ancak birçok immün hücre de (B lenfosit, NK hücre, mast hücresi) belirli ölçüde IL-10 üretebilir. IL-10 sınıf II MHC düzeyini azaltır, proinflamatuvar sitokinlerin sentezini ve bunların reseptörleri azaltır. Bu nedenle antiinflamatuvar ve otokrin sitokin olarak bilinir.

Kemokinler (kemotaktik sitokinler) inflamasyon sırasında lökosit kemotaksisini uyarır. Homeostatik lökosit trafiği, lenfoid dokuların gelişimi, yara iyileşmesi, hematopoez, immün hücrelerin farklılaşması gibi pek çok hadisede rolü vardır (3). Kemokinler farklı oranlarda aminoasit dizi benzerliği gösterir. Amino ucuna yakın ilk sistein (C) yerleşimi ve sayısına göre dört sınıfa ayrılır. Buna göre: tek sistein içeren C, ardışık iki sistein içeren CC, iki sistein arasında başka bir aminoasit içeren CXC, veya iki sistein arasında başka üç aminoasit içeren CX3C olarak belirlenmiştir (4). CXC ailesinin en önemli üyesi IL-8'dir. CXCL1, CXCL11, CXCL2 ve CXCL5 inflamatuvar kemokinlerdendir (4, 5).

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgular

Çalışmaya 20 MS, 14 OSMS, 18 NMO ve 21 sağlıklı kontrol olgusu dahil edildi. NMO olgularının tümü NMOSD kriterlerini dolduruyordu (6). Ayrıca bu grubun tümünün öyküsünde klasik NMO tanımına da uygun olacak şekilde en az birer adet longitudinal uzanımlı transvers myelit ve optik nörit atağı vardı, ayrıca hepsinin Aqp-4 antikoru pozitif. OSMS olguları ise en az bir transvers myelit ve optik nörit öyküsü olan, MS ile uyumlu beyin lezyonları olsa da klinik olarak serebral ve serebellar atakları olmayan olgular arasından çalışmaya dahil edildi ve hiçbir NMOSD ve McDonald kriterlerini doldurmuyordu (7, 8). Olguların hiçbirinde longitudinal uzanımlı (en az üç vertebra uzunluğunda) omurilik lezyonu yoktu. Kontrol MS olguları NMO ve OSMS olgularına benzerlik göstermesi amacıyla en az bir optik nörit ve transvers myelit atağı geçirmiş olan, longitudinal uzanımlı spinal lezyonu olmayan ve klinik-radyolojik bulguları McDonald kriterlerini (9) dolduran klasik MS olguları arasından seçildi. Tüm olgular serum örneği alındığı esnada remisyon dönemindeydi. Son 2 ay içinde atak öyküsü veya immünsüpresan kullanımı dışlama kriteri olarak kabul edildi. Etik Kurul onaylı (28.11.2016 tarihli ve HNEAH-KAEK2016 /KK/110 onaylı) bu çalışmada gönüllülere detaylı bilgi verilerek çalışmaya ait bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutuldu ve imzaları alındı.

Serum Sitokin Düzeylerinin Çoklu Boncuk Yöntemi ile Ölçümü
Luminex, bir manyetik boncuk teknolojisidir. Temelde streptavidinin, manyetik boncuk-protein kompleksine bağlanması esasına dayanır (Şekil 1). Serumda IL-6, IL-8, IL-10, ve TNF- α düzeylerini ölçmek üzere Bio-Rad, Bio-Plex Pro Human Cytokine Assay kiti kullanıldı.

96 kuyucuklu plağa belirlemek istediğimiz sitokinlere özgü olan manyetik boncuklardan 50 mikrolitre konuldu.

Aqp-4 Antikor Tayini

Çalışmaya alınan tüm olguların serum örneklerinde Aqp-4 antikor bakıldı. Bu amaçla Aqp-4 transfekte insan embriyonal böbrek hücreleri (HEK-293), beyin, serebellum ve optik sinir kesitleri içeren indirekt immüno floresan boyama temelli kit kullanıldı (Euroimmun, Luebeck, Almanya).

İstatistiksel Analiz

Tüm grupların serum sitokin düzeyleri ANOVA ve Tukey'in post hoc testi ile karşılaştırıldı. Serum sitokin düzeyleri ile olguların yaş, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, EDSS, progresyon indeksi, toplam atak sayısı ve yıllık atak sayısı değerleri arasındaki olası korelasyonlar Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile araştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen MS, NMO ve OSMS olgularının yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, toplam atak sayısı ve yıllık atak sayısı parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Sitokin Düzeyleri

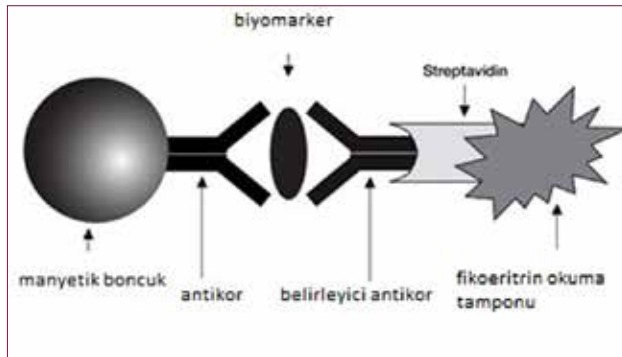
Serum IL-8 düzeyine bakıldığında MS ve OSMS grubunda NMO ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p < 0,0001$). MS ve OSMS ile NMO ve sağlıklı kontrol arasında anlamlı fark yoktu (Şekil 2).

Serum IL-6 düzeylerine bakıldığında ise NMO ve sağlıklı kontrol gruplarında MS ve OSMS grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p = 0,042$). İkili grup karşılaştırmalarında ise NMO-MS ve NMO-OSMS grupları arasında anlamlı fark yoktu. MS ve OSMS olguları ile NMO ve sağlıklı kontrol arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil 3).

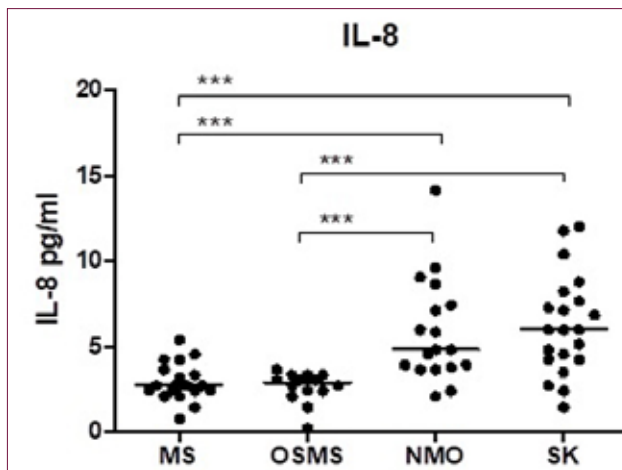
Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

	MS (20)	OSMS (14)	NMO (18)	Sağlıklı kontrol (21)	p
Ortalama Yaş±SD	42,3±9,2	38,8±8,1	40,1±12,9	39,6±7,4	0,765
Cinsiyet:					
Kadın/Erkek	15/5	6/8	12/6	14/7	0,272
Ortalama başlangıç yaşı±SD	27,3±9,3	30,8±7,9	29,5±4,1	-	0,644
Ortalama hastalık süresi±SD	14,9±5,0	8,0±5,2	12,1±4,8	-	0,701
Ortalama EDSS±SD	3,8±1,5	3,0±1,8	3,6±2,2	-	0,566
Toplam atak sayısı±SD	8,1±3,5	6,4±4,2	6,6±3,9	-	0,569
Yıllık atak sayısı±SD	0,5±0,3	0,9±0,5	0,6±0,3	-	0,108
Progresyon indeksi±SD	0,2±0,1	0,5±0,3	0,3±0,2	-	0,127

Progresyon indeksi: EDSS/hastalık süresi; SD: standart deviasyon; MS: multipl skleroz; OSMS: Optikospinal multipl skleroz; NMO: nöromyelitis optika



Şekil 1. Çoklu boncuk yönteminin işleyişi



Şekil 2. Serum IL-8 düzeyleri ***, p<0,001

TNF- α düzeyleri NMO ve sağlıklı kontrol gruplarında MS ve OSMS'e göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0,0001$). NMO-MS ve NMO-OSMS grupları arasında anlamlı fark saptandı. Sağlıklı kontrol-MS grupları arasında da anlamlı fark varken sağlıklı kontrol ve OSMS gruplarının arasında fark yoktu. Ayrıca, MS ve

OSMS olguları ile NMO ve sağlıklı kontrol olgularının TNF- α düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi (Şekil 4).

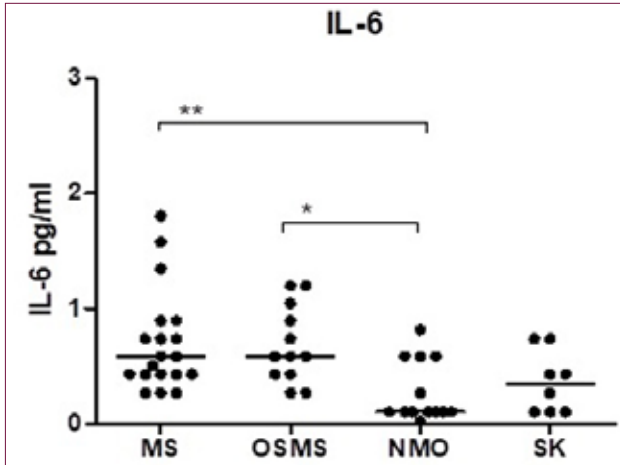
Sağlıklı kontrol ve NMO gruplarının IL-10 düzeyleri MS ve OSMS gruplarına göre daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,0587$). İkili grup karşılaştırmalarında NMO olgularının serum IL-10 düzeylerinin OSMS olgularına göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. MS-OSMS ile NMO-sağlıklı kontrol arasında anlamlı fark görülmedi (Şekil 5).

Korelasyon Çalışmaları

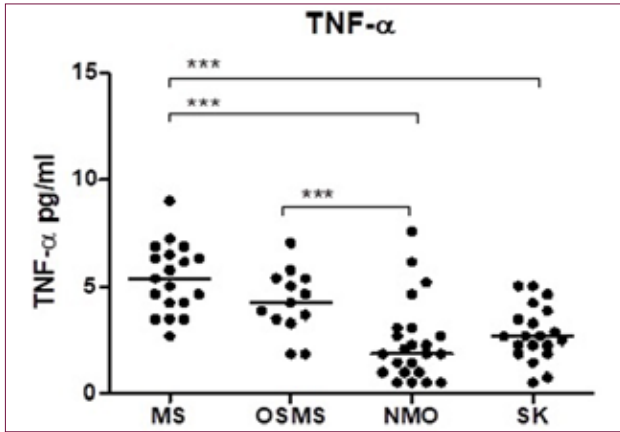
MS grubunda serum TNF- α düzeyleri ile progresyon indeksi ve vireleri arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,013$, korelasyon katsayısı $R=0,574$). Benzer şekilde progresyon indeksi değerleri ile IL-6 ($p=0,057$, $R=0,452$) ve IL-8 ($p=0,058$, $R=0,422$) düzeyleri arasında anlamlılığa yakın korelasyon vardı. OSMS ve NMO gruplarının progresyon indeksi ve sitokin düzeyleri arasında ise korelasyon yoktu. OSMS hastalarının serum IL-6 düzeyleri ile atak sayıları arasında ters korelasyon görüldü ($p=0,029$, $R=-0,650$). MS ve NMO gruplarında sitokin düzeyleri ve atak sayıları arasında korelasyon görülmedi.

TARTIŞMA

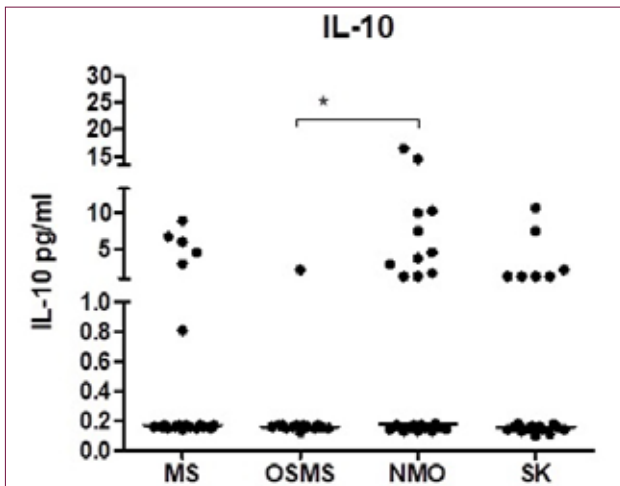
NMOSD merkezi sinir sisteminin esasen omurilik ve optik sinir tutulumu ile seyreden inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır. Aqp-4 antikorunun tanımlanmasıyla diğer otoimmün demiyelinizan hastalıklarından ayırımı büyük kolaylık sağlanmıştır. Ancak seronegatif olup MS ile uyumlu kranyal lezyonları olan NMOSD olgularının varlığı da bilinmektedir. Bununla birlikte 3 vertebra boyundan kısa spinal lezyonu olan, sadece optik sinir ve medulla spinalis tutulumu ile seyreden, klinik olarak sessiz serebral MS plakları olsa da lezyonların Barkhof kriterlerini doldurmadığı bir OSMS grubu da vardır (10). Aqp-4 antikorunu negatif olan bu olguların klinik ve fizyopatolojik olarak MS veya NMOSD grubuna yakınlıkları belirsizdir. Biz bu çalışmada, bu ayırma katkısı olması amacıyla OSMS ve NMOSD olguları ile omurilik ve optik sinir tutulumu olan MS grubunda başka



Şekil 3. Serum IL-6 düzeyleri *, p<0,05; **, p< 0,01



Şekil 4. Serum TNF- α düzeyleri ***, p<0,001



Şekil 5. Serum IL-10 düzeyleri *, p<0,05

çalışmalarda NMOSD ile ilişkisi gösterilmiş (11-13) sitokinlerin serum düzeylerini ölçtük. MS ve OSMS gruplarında IL-8 ve IL-10 düzeylerinin diğer gruplara göre düşük olduğu görülürken, TNF-α ve IL-6 düzeyleri yüksekti. OSMS ve NMO olgularının se-

rum sitokin düzeylerinin ilk olarak karşılaştırıldığı çalışmamızın sonuçları genel olarak NMO ve OSMS gruplarının birbirinden farklı sitokin paternleri gösterdiğini ve bu açıdan OSMS'in MS grubuna daha yakın olduğunu gösterdi.

Mevcut sonuçlar OSMS'yi bir NMOSD varyantı olarak ifade eden görüşün yanlış olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda bulgularımız OSMS'nin MS'e benzer mekanizmalarla gerçekleştiğini düşündürmektedir. En azından OSMS ve MS olgularının sitokin paternlerinin birbirine benzediğini söylemek mümkündür. Öte yandan MS'te TNF-α, IL-6 ve IL-8 ile progresyon indeksi arasında görülen anlamlı veya anlamlıya yakın korelasyonların OSMS olgularında saptayamamız iki hastalığın mekanizmaları arasında bazı farklılıklar olduğunu düşündürmektedir. Bununla uyumlu olarak daha önceki çalışmalarda OSMS olgularının serumlarında, MS olgularına kıyasla, CD4+ ve CD8+ T hücresinin daha yüksek olduğu ve Th1-tipi sitokin yanıtlarının da daha belirgin olduğu gösterilmiştir (14). Bu sebeple bundan sonra yapılacak çalışmalarda MS ve OSMS gruplarının immün fenotiplerinin iredelenmesinin iki hastalık arasındaki farkları daha net ortaya koyması mümkündür.

MS ve OSMS olgularında yüksek saptadığımız TNF-α ve IL-6 öncelikli olarak doğal bağışıklık hücrelerinden salgılanmaktadır (15). Bu yüzden bu sonucumuz doğal bağışıklığın MS-OSMS olgularında NMO olgularına göre daha özellikli rol oynadığını düşündürebilir. Th2 tipi lenfositlerden salgılanan IL-10 düzeylerinin de NMO olgularında normalden MS ve OSMS gruplarında düşük olması MS-OSMS olgularında azalmış anti-inflamatuar yanıt olarak düşünülebilir. NMO'da ise Th17-tipi bağışıklık yanında Th2-tipi bağışıklığın da rol oynuyor olması IL-10 düzeylerinin OSMS olgularına göre yüksek saptanmasına sebep olmuş olabilir. IL-8 MS lezyonlarında nötrofil ve lenfosit birikiminden sorumlu olan ve düzeyi sağlıklılara göre yüksek saptanan bir kemokindir (15). Çalışmamızda MS-OSMS grubunda baskılanmış saptanmasının nedeni uzun süreli immünsüpresif kullanımı olabilir. Nitekim kortikosteroidin de interferon-β gibi immünomodulatuar ilaçlarında IL-8 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (16, 17). Öte yandan saptadığımız NMO grubunda MS grubuna göre yüksek IL-8 düzeyi literatürle uyumludur (13). NMO ve sağlıklı kontrollerin serum sitokin düzeylerinin aynı çıkması bu hastalıkta inflammatuar değişikliklerin esasen intratekal alanda gerçekleştiğini ve serum sitokin ölçümlerinin hastalığın fizyopatolojisine dair bir yorum yapmak için doğru ve yeterli veri olmayacağını düşündürmektedir. Nitekim daha önceki çalışmalarda NMO ile ilişkisi gösterilen sitokin ve kemokinler esas olarak BOS ölçümleriyle belirlenmiştir (13).

Çalışmamızın sınırlamaları ender hastalıklar olmaları sebebiyle NMOSD ve OSMS olgu gruplarının sayılarının düşük olması, sitokinlerin BOS'ta değerlendirilememiş olması ve tüm hasta gruplarında farklı tedavilerin uygulanıyor olmasıdır. IL-8 örneğinde olduğu gibi gözlediğimiz değişikliklerin bazılarının tedaviye bağlı olması da mümkündür.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız OSMS ve NMO hastalıklarının sitokin paterni açısından farklı olduğunu ve özellikle longitudinal uzanımlı lezyonu olmayan Aqp-4 negatif OSMS'nin bir NMOSD varyantı olmadığını destekler bulgular göstermiştir. Daha sonra yapılacak olan çalışmalarda incelenen sitokin paternlerinin geniş tutulması ve immünofenotipleme çalışmalarının eklenmesi ile bu iki klinik antite daha iyi ayırmaya sağlayacak kanıtların elde edilmesi mümkün olacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (HNEAH-KAEK 2016/107).

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Ö.M., R.T.; Tasarım Ö.M., Z.Ü.; Denetleme - C.H.M.; Kaynaklar - Ö.M., R.T.; Gereçler - Ö.M., Z.Ü., C.H.M.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - Ö.M., R.T., C.H.M.; Analiz ve/veya Yorum - Ö.M., Z.Ü.; Literatür Taraması - Ö.M.; Yazan - Ö.M., C.H.M.; Eleştirel İnceleme - Ö.M., R.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Clinical Research Commission (HNEAH-KAEK 2016/107).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Ö.M., R.T.; Design - Ö.M., Z.Ü.; Supervision - C.H.M.; Resource - Ö.M., R.T.; Materials - Ö.M., Z.U., C.H.M.; Data Collection and/or Processing - Ö.M., R.T., C.H.M.; Analysis and/or Interpretation - Ö.M., Z.Ü.; Literature Search - Ö.M.; Writing - Ö.M., C.H.M.; Critical Reviews - Ö.M., R.T.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions,

- and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 701-21. [CrossRef]
2. Pan HF, Li XP, Zheng SG, Ye DQ. Emerging role of interleukin-22 in autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013; 24: 51-7. [CrossRef]
3. Ransohoff RM. Chemokines and chemokine receptors: standing at the crossroads of immunobiology and neurobiology. *Immunity* 2009; 31: 711-21. [CrossRef]
4. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 217-42. [CrossRef]
5. Olson TS, Ley K. Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R7-R28. [CrossRef]
6. 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; 85: 177-89. [CrossRef]
7. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2003; 2: 117-27. [CrossRef]
8. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002; 125: 1450-61. [CrossRef]
9. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302. [CrossRef]
10. Ramanathan S, Sato S, Matsushita T, Masaki K, Yamasaki R, Dale RC, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein are uncommon in Japanese optospinal multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 22: 127-8. [CrossRef]
11. Ishizu T, Osoegawa M, Mei FJ, Kikuchi H, Tanaka M, Takakura Y, et al. Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in optospinal multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 988-1002. [CrossRef]
12. İçöz S, Tüzün E, Kürtüncü M, Durmuş H, Mutlu M, Eraksoy M, et al. Enhanced IL-6 production in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica patients. *Int J Neurosci* 2010; 120: 71-5. [CrossRef]
13. Uzawa A, Mori M, Arai K, Sato Y, Hayakawa S, Masuda S, et al. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. *Mult Scler* 2010; 16: 1443-52. [CrossRef]
14. Ochi H, Wu XM, Osoegawa M, Horiuchi I, Minohara M, Murai H, et al. Tc1/Tc2 and Th1/Th2 balance in Asian and Western types of multiple sclerosis, HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and hyperIgEaemic myelitis. *J Neuroimmunol* 2001; 119: 297-305. [CrossRef]
15. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 984-1010. [CrossRef]
16. Lund BT1, Ashikian N, Ta HQ, Chakryan Y, Manoukian K, Groshen S, et al. Increased CXCL8 (IL-8) expression in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2004; 155: 161-71. [CrossRef]
17. Nozell S, Laver T, Patel K, Benveniste EN. Mechanism of IFN- β -mediated inhibition of IL-8 gene expression in astrogloma cells. *J Immunol* 2006; 177: 822-30. [CrossRef]