

# Anti-Aquaporin 4 Ve Anti-Miyelin Oligodentrosit Glikoprotein Antikor İlişkili Nöromiyelitis Optika Spektrum Hastalığı Tanısı Alan Olguların Klinik ve Radyolojik Özellikleri

## Clinical and Radiological Features of Patients Diagnosed with Anti-Aquaporin 4 and Anti-Myelin Oligodentroside Glycoprotein Antibody-Related Neuromyelitis Optica Spectrum Disease

Melike DOĞAN ÜNLÜ<sup>1</sup>  Serpil DEMİRCİ<sup>1</sup> 

### ÖZ

**Amaç:** Nöromiyelitis Optika Spektrum Hastalığı (NMOSH) tanısı alan ve antikor pozitifliği eşlik eden hastaların klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularını sunmayı amaçladık.

**Araçlar ve Yöntem:** Bu retrospektif gözlemsel çalışmaya NMOSH tanısı alan 15 hasta dahil edildi.

**Bulgular:** Hastalarımızın 11'i kadın, 4'ü erkekti. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 51.27±12.26 idi. İlk klinik atak 3 hastada eş zamanlı optik nörit (ON) ve miyelit iken, 6 hastada miyelit, 5 hastada ON idi. On hastanın aquaporin-4 (AQP-4) IgG antikorunu, 5 hastanın miyelin oligodentrosit glikoprotein (MOG) IgG antikorunu pozitifliği. Altı hastanın beyin omirilik sıvısı (BOS) proteini yüksekti. Sekiz hastanın BOS oligoklonal bantı Tip 1 negatif, 1 hastanın Tip 2 pozitif, 1 hastanın Tip 3 pozitifliği. Sekiz hastanın kranial manyetik rezonans görüntülemesi normal iken 1 hastanın multipl skleroz (MS)'a benzer lezyonları vardı. İki hastanın önceden bilinen Sjögren Sendromu (SS) tanısı vardı, 3 hastaya da kliniğimizde SS tanısı koyuldu. Atak tedavisi olarak intravenöz metilprednizolon (1000 mg/gün) ve töröpatik plazma değişimi, profilaktik tedavi olarak oral steroid, azatioprin, ritüksimab ve siklofosamid tekli veya kombinasyon tedavileri verildi.

**Sonuç:** NMOSH'ı prognoz olarak MS'den daha ağır seyretmektedir. Otoimmün hastalıklardan en sık SS ile birliktelik gösterir. MOG IgG antikor pozitifliği olanların AQP-4 IgG antikor pozitifliği olanlara göre atak ve profilaktik tedaviye yanıtları daha iyi olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** aquaporin 4; miyelin oligodentrosit glikoprotein; nöromiyelitis optika; optik nörit; transvers miyelit

### ABSTRACT

**Purpose:** We aimed to present the clinical, imaging and laboratory findings of patients which diagnosed Neuromyelitis Optica Spectrum Disease (NMOSH) and accompanied by antibody positivity.

**Materials ve Methods:** This retrospective observational study included 15 patients diagnosed with NMOSH.

**Results:** Eleven of our patients were female and four were male. The mean age at onset was 51.27±12.26 years. The first clinical attack was simultaneous optic neuritis (ON) and myelitis in 3 patients, myelitis in 6 patients and ON in 5 patients. Ten patients had positive aquaporin-4 (AQP-4) IgG antibody and 5 patients had positive myelin oligodentrosite glycoprotein (MOG) IgG antibody. Six patients had elevated cerebrospinal fluid (CSF) protein. CSF oligoclonal band of eight patients was Type 1 negative, 1 patient was Type 2 positive, and 1 patient was Type 3 positive. Eight patients had normal cranial magnetic resonance imaging, while 1 patient had lesions similar to multiple sclerosis (MS). Two patients had a previous diagnosis of Sjögren's Syndrome (SS) and 3 patients were diagnosed with SS in our clinic. Intravenous methylprednisolone (1000 mg/day) and thoropathic plasma exchange were given as treatment for the attack, and oral steroids, azathioprine, rituximab and cyclophosphamide were given as prophylactic treatment.

**Conclusion:** NMOSH has a more severe prognosis than MS. It is most frequently associated with SS among autoimmune diseases. It has been observed that patients with MOG IgG antibody positivity have better response to attack and prophylactic treatment than patients with AQP-4 IgG antibody positivity.

**Keywords:** aquaporin 4; myelin oligodentrosite glycoprotein; neuromyelitis optica; optic neuritis; transverse myelitis

Gönderilme tarihi: 26.05.2023; Kabul edilme tarihi: 08.12.2023

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Melike Doğan Ünlü, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.  
e-posta: dr.melikedoganunlu@gmail.com

**Makaleye atf için:** Doğan Ünlü M, Demirci S. Anti-aquaporin 4 ve anti-miyelin oligodentrosit glikoprotein antikor ilişkili nöromiyelitis optika spektrum hastalığı tanısı alan olguların klinik ve radyolojik özellikleri. Ahi Evran Med J. 2024;8(1):94-103. DOI: 10.46332/aemj.1303107

## GİRİŞ

Nöromiyelitis Optika Spektrum Hastalığı (NMOSH) optik nörit (ON) ve miyelit ile karakterize santral sinir sistemi (SSS)'nin inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır.<sup>1</sup> Kadınlarda daha sık görülür ve demiyelinizan hastalıkların %1-2'lik kısmını oluşturur.

Astrosit ayaksız çıkıntılarında bulunan Aquaporin-4'e karşı oluşan otoantikör hastalığın patogenezinde sorumlu tutulmaktadır.<sup>2</sup> Bu otoantikörlerin Aquaporin-4'e bağlanması kan beyin bariyerinde aşırı geçirgenlik yapmakta ve sonrasında perivasküler inflamasyon, astrosit hasarı, spinal kord ve optik sinirlerde demiyelinizasyonu tetiklemektedir.<sup>3</sup> Anti-aquaporin 4 reseptör antikoru (AQP4-IgG) %91 spesifite ve %73 sensitivite ile NMOSH için bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir.<sup>4</sup> AQP4-IgG en çok beyin, omurilik ve optik sinirde bulunur. Hastaların yaklaşık %70'inde AQP4-IgG pozitif saptanmaktadır.<sup>4</sup> AQP-4 IgG antikoru negatif olan bazı NMOSH olgularında 2012 yılında Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG)'e karşı serum antikörleri olan Anti-MOG İmmünglobulin G antikoru (MOG-IgG) bulunmuştur.<sup>5</sup> MOG, SSS'indeki oligodendrositler ve miyelin yüzeyinde eksprese edilmektedir. MOG-IgG, AQP-4 Ig G için seronegatif olan NMOSH hastalarının yaklaşık %40'ında pozitif olarak saptanmaktadır.<sup>6</sup>

NMOSH'nin öncelikli belirtileri ON ve transvers miyelitir (TM). ON sıklıkla bilateral olma eğilimindedir, TM ise genellikle omuriliğin üçden fazla segmentini etkilemektedir.

Uzun süredir MS'in bir alt tipi olarak kabul edilmiştir. Ancak; son zamanlarda yapılan klinik, görüntüleme, nöropatolojik ve serolojik çalışmalar, NMOSH'nin ayrı bir hastalık olduğunu göstermiştir ve aralarında önemli farklar vardır. NMOSH'ı MS'e göre daha geç başlangıçlı olup kadınları daha çok etkilemekte ve daha ağır seyretmektedir.<sup>1</sup> Miyelit ve ON atağı NMOSH'da daha ciddidir ve kalıcı özürlülüğe neden olur. NMOSH'da sıklıkla beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'si normaldir ya da MS'nin radyolojik kriterlerini karşılamaz. Spinal kord MRG'de üç ya da daha uzun vertebral segmenti içeren longitudinal geniş bir lezyon vardır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde pleositoz ve protein yüksekliği NMOSH'de daha fazladır. En önemli özelliği ise NMO-

IgG antikör pozitifliğinin eşlik etmesidir.<sup>7,8</sup> BOS'da oligoklonal band (OKB) pozitifliği her iki hastalıkta da gözlenirken, MS'de daha sıklıkla tespit edilmektedir. BOS'ta OKB pozitifliği MS'de %85 iken, NMO'da bu oran %15-30'dur.<sup>7</sup>

Eşlik eden otoimmün sendromlar NMOSH'de sık görülür. Bunlar arasında en sık otoimmün tiroitid, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve Sjögren Sendromu (SS) görülür.<sup>1</sup>

Atak tedavisine 1000 mg/gün intravenöz (IV) metilprednizolon (MP) ile başlanmaktadır. Atanın ciddiyetine bağlı olarak oral steroid ile doz kademeli olarak azaltılarak devam edilmelidir. Hastanın klinik durumu yeterince düzelmezse veya nörolojik semptomlar kötüleşirse terapötik plazma değişimi (TPD) beş ila yedi seans yapılabilir. TPD ne kadar erken başlanırsa klinik yanıt daha iyi olur.<sup>9</sup> Ataklar MS'e göre daha uzun sürede düzeldiği ve sekel bırakma olasılığı MS'den daha fazla olduğu için NMOSH'nin MS'den ayrımı iyi yapılmalı ve mümkün olduğunca vakit kaybetmeden atak ve remisyon tedavisine başlanmalıdır.

Makalemizde demiyelinizan hastalıklar arasında en sık karşılaştığımız MS'e göre daha nadir görülen, farklı görüntüleme, klinik ve laboratuvar bulguları olan seropozitif 15 NMOSH hastasını retrospektif olarak değerlendirdik.

## ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu retrospektif gözlemsel çalışmaya 2016-2021 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Nöroloji Kliniğinde; Wingerchuk tam kriterlerine göre NMOSH tanısı alan 15 olgu alındı. Hastalara çalışma için bilgi verildi ve yazılı onamaları alındı. Her hastanın detaylı nörolojik muayenesi ve demografik bilgileri kaydedildi. Hastalığın başlangıç yaşı, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS), atak özellikleri, atak sayıları, ataklar arasındaki süre, atak sırasında aldıkları tedavi ve profilaktik tedavi, görüntüleme bulguları, beyin omurilik sıvısı (BOS) sonuçları, görsel uyarılmış potansiyel (VEP) bulguları ve antikör yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma protokolü Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (06.01.2022 tarih ve 1/4 sayı) onaylandı.

**BULGULAR**

Hastaların 11'i (%73.3) kadın, 4'ü (%26.7) erkekti. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 51.27±12.26 idi. Hastaların ortalama atak sayısı 2.67±1.45 olup ilk atak ile ikinci atak arasında geçen ortalama süre 18±31.16 aydı. Hastaların ortalama EDSS skoru 3.47±1.93 idi (Tablo 1). Üç hastada ilk klinik atak eş zamanlı ON ve miyelit iken, 5 hastada ON,

6 hastada miyelit, 1 hastada ise dirençli bulantı kusma ile karakterize Area Postrema Sendromuydu. İlk atak ON olan 5 hastanın 3'ünde ON atağı tek taraflıydı ve MOG IgG antikor pozitifliği. İlk atağı bilateral ON olan 2 hastanın da AQP-4 IgG antikor pozitifliği. İlk atak miyelit olan hastaların 4'ünün AQP-4 IgG, 2'sinin MOG-IgG antikor pozitifliği vardı. Olgulardan 10 hastanın AQP-4 IgG antikoru, 5 hastanın MOG IgG antikoru pozitifliği (Tablo 1).

**Tablo 1.** Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.

Hastalar	Yaş	C	İlk atak	1. ve 2. atak arası süre	Toplam atak sayısı	OİH	AT	PT	Antikor	EDSS (atak)	Tanı
Olgu 1	39	K	Bilateral ON ve miyelit	3 ay	5 (4 ON, 1 miyelit)	SS	Pulse TPD	SP RTX	AQP-4 IgG	6	NMOSH
Olgu 2	53	K	ON (bilateral)	1 yıl	4 (1 ON, 3 miyelit)	SS	TPD	AZA RTX	AQP-4 IgG	4.5	NMOSH
Olgu 3	62	E	Miyelit	1 yıl	3 (miyelit)	SS	Pulse	SP	AQP-4 IgG	4.5	NMOSH
Olgu 4	66	K	ON (bilateral)	4 yıl	3 (bil ON, 2 miyelit)	Yok	TPD	RTX	AQP-4 IgG	6	NMOSH
Olgu 5	47	E	Miyelit	1 yıl	4 (3 miyelit 1 ON)	Yok	Pulse TPD	AZA Oral steroid	AQP-4 IgG	2.5	NMOSH
Olgu 6	60	K	Bilateral ON ve Miyelit	2 yıl	3 (2 miyelit, 1 ON)	Yok	Pulse	-	AQP-4 IgG	2	NMOSH
Olgu 7	61	K	Sağ ON	-	1	Yok	Pulse	AZA	MOG IgG	1.5	MOGAD
Olgu 8	46	K	Sol ON	-	1	RA	Pulse	Metoteraksat, oral steroid	MOG IgG	1.5	MOGAD
Olgu 9	47	K	Sol ON	1 yıl	2 (ON)	Yok	Pulse TPD	RTX	MOG IgG	2.5	MOGAD
Olgu 10	41	K	Miyelit	-	1	SS	Pulse TPD	SP RTX	AQP-4 IgG	6	NMOSH
Olgu 11	33	K	Area postrema sendromu	3 ay	3 (area postrema, 2 ON)	Yok	Pulse TPD	AZA	AQP-4 IgG	1.5	NMOSH
Olgu 12	60	K	Miyelit	2 yıl	3 miyelit	Yok	Pulse TPD	-	AQP-4 IgG	4.5	NMOSH
Olgu 13	68	K	Bilateral ON ve miyelit	10 yıl	3 (2 ON, 1 miyelit)	SS	Pulse	AZA Oral steroid	AQP-4 IgG	6	NMOSH
Olgu 14	28	E	Miyelit	-	1	Yok	Pulse	AZA	MOG IgG	1.5	MOGAD
Olgu 15	58	E	Miyelit	-	1	Yok	Pulse	AZA	MOG IgG	1.5	MOGAD

C:Cinsiyet, OİH:Otoimmün hastalık, AT:Atak tedavisi, PT: Profilaktik tedavi, EDSS:Genişletilmiş özürülük durum ölçeği, ON:Optik Nörit, SS:Sjögren Sendromu, RA:Romatoid artrit, TPD:Terapötik plazma değişimi, AZA:Azatiyoprin, RTX: Ritüksimab, SP: Siklofosfamid, AQP-4: Aquaporin 4, MOG: Miyelin oligodentositik glikoprotein, NMO: Nöromiyelitis optika, MOGAD: Miyelin Oligodentositik glikoprotein ilişkili hastalık

Beş hastanın BOS sonucuna ulaşamadığı için elimizde 10 hastanın BOS sonuçları mevcuttu. 6 hastanın BOS proteinini yüksekti ve hiçbir hastada BOS'da pleositoz saptanmadı. 8 hastanın oligoklonal bantı Tip 1 negatif, bir hastanın da Tip 2 pozitif (olgu 10), 1 hastanın da Tip 3 pozitif (olgu 14) (Tablo 1).

Sekiz hastanın kranial MRG'si normal iken 6 hastanın nonspesifik iskemik değişiklikleri vardı (Tablo 2). Bir hastanın (olgu 5) kranial lezyonları MS radyolojik kriterlerini karşılamasa da MS'deki gibi periventriküler, korpus kallozuma teması olan ve U liflerini tutan özellikteydi ve torakal MRG'sinde beş vertebra boyunca kesintisiz görülen

kontrast tutulumu olan demiyelinizan lezyonu vardı. Bu hastanın BOS OKB tip 1 negatif, BOS proteinini normal, BOS'da pleositozu yoktu, AQP-4 IgG antikoru pozitifliği.

MOG IgG pozitifliği olanlardan olgu 7-8-9'un kranial ve spinal MRG'sinde hiçbir demiyelinizan lezyonu yoktu (Tablo 2). Bu hastaların başlangıç kliniği tek taraflı ON idi. Olgu 14 ve 15'in kranial MRG'si normal iken spinal MRG'de iki vertebra boyunca geçen demiyelinizan lezyonu vardı.

**Tablo 2.** Olguların Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP) ve Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) bulguları.

Hastalar	KRANİYAL ve ORBİTA MRG	SPİNAL MRG	VEP	BOS
Olgu 1	Kranial MRG: Normal	Servikal: C1-7 hiperintens ekspansif demiyelinizan lezyon Torakal: T1-7 hiperintens demiyelinizan lezyon	P100 latanslarında bilateral uzama	Protein: 40 mg/dl OKB: Tip 1
Olgu 2	Kranial MRG: Periventriküler-supraventriküler beyaz cevher alanlarında nonspesifik iskemik gliotik değişiklikler	Servikal C1-2 düzeyinden başlayıp C7'ye uzanım gösteren kordda yer yer ekspansiyona neden olan T1A'da izointens, T2A'da hiperintens yer yer kontrast tutulumu olan patolojik sinyal değişikliği Torakal: Th 1-7 arasında uzanım gösteren T1A da izointens, T2A'da hiperintens heterojen kontrastlanan lezyon alanları	P100 latanslarında bilateral uzama	Yok
Olgu 3	Kranial MRG: Peri-supraventriküler düzeyde beyaz cevher alanlarında, bilateral bazal ganglionlarda, T1A da izointens, T2A ve FLAIR de hiperintens iskemik gliotik değişiklikler	dens axis apeksi hizasında spinal kord-bulbus bileşke düzeyinden başlayıp C7'ye kadar uzanım gösteren spinal kordun tamamını tutan T1A'da izointens, T2A'da hiperintens kontrast tutulumu gösteren demiyelinizan lezyon	P100 latanslarında bilateral uzama	Protein: 72 mg/dl OKB: tip 1
Olgu 4	Kranial MRG: Normal	Servikal: C1'den başlayıp C7'ye uzanan spinal kordun santralinde baskın kontrast tutan demiyelinizan hiperintens lezyon Torakal: T5-6, T8-9, T9-10 bir vertebra boyunu geçmeyen, kontrast tutulumu olmayan milimetrik hiperintens odaklar	P100 latanslarında bilateral uzama	Yok
Olgu 5	Kranial MRG: Periventriküler düzeyde birkaç adet, ventriküle dik yerleşen ve her iki serebral hemisferde subkortikal düzeyde U liflerini de tutan milimetrik boyutta demiyelinizan odaklar	Servikal: C3-6 arasında spinal kord santral-posteriorunda daha belirgin izlenen, spinal kordda ekspansiyona neden olan yamalı tarzda kontrast tutulumu olan sinyal değişikliği Torakal: T2'den başlayıp T7 vertebra korpusuna kadar süreklilik gösteren, spinal kordun santralini tutan, T4-5' de kontrastlanması olan demiyelinizan lezyon	P100 latanslarında bilateral uzama	Protein: 45 mg/dl OKB: Tip 1
Olgu 6	Kranial MRG: Periventriküler supraventriküler düzeyde iskemik gliotik değişiklikler	C2-6 düzeyinde spinal kordda ekspansiyona neden olan, T1Ada hipointens, T2Ada hiperintens kontrast tutan demiyelinizan lezyon	Yok	Protein: 27 mg/dl OKB: Tip 1
Olgu 7	Kranial MRG: Normal Orbita: Demiyelinizan lezyon yok. Kontrast tutulumu yok	C2-6 düzeyinde spinal kordda ekspansiyona neden olan, T1Ada hipointens, T2Ada hiperintens kontrast tutan demiyelinizan lezyonu yok	Sağda P100 latanslarında uzama	Yok
Olgu 8	Kranial MRG: Normal Orbita MRG: Normal	Demiyelinizan lezyon yok	Solda P100 latanslarında uzama	Yok
Olgu 9	Kranial MRG: Normal Orbita MRG: Normal	Demiyelinizan lezyon yok	Solda P100 latanslarında uzama	Protein: 58 mg/dl OKB: Tip 1
Olgu 10	Kranial MRG: Normal Orbita MRG: sol optik sinirde belirgin kontrast tutulumu, optik şitte silik kontrastlanma, sağ optik sinirde intraorbital anterior kesimde hafif silik kontrastlanma	Spinal MRG: Servikomeduller bileşkedeki başlayıp T10 a kadar uzanan kontrast tutan ödem etkisi oluşturan ve kordda ekspansiyona neden olan demiyelinizan lezyon	Bilateral P100 latanslarında uzama	Protein: 192 mg/dl OKB: Tip 2
Olgu 11	Kranial MRG: Normal Orbita MRG: Normal	Spinal MRG: Demiyelinizan lezyon yok	P100 latanslarında bilateral uzama	Protein: 27 mg/dl OKB: Tip 1
Olgu 12	Kranial MRG: Periventriküler iskemik gliotik odaklar	C1-4 ve T1-8 arası uzanım gösteren T2A hiperintens heterojen kontrast tutan lezyon	Solda P100 latanslarında uzama	Protein: 103 mg/dl OKB: Tip 1
Olgu 13	Kranial MRG: Periventriküler iskemik gliotik odak	Servikomeduller bileşkedeki başlayıp C7 ye kadar uzanan servikal kordu ekspansiyona neden heterojen kontrastlanması olan demiyelinizan lezyon	Bilateral P100 latanslarında uzama	Yok
Olgu 14	Kranial MRG: normal	Servikal MRG: C5 hizasından başlayıp T1'e kadar uzanım gösteren demiyelinizan lezyon Servikal MRG: normal	Bilateral P100 latanslarında uzama	Protein: 110 mg/dl OKB: Tip 3
Olgu 15	Kranial MRG: Periventriküler iskemik gliotik odak	Torakal MRG:T2'den başlayıp T8'e kadar uzanan kordu hafif ekspansiyona neden demiyelinizan lezyon	Bilateral P100 latanslarında uzama	Protein: 140 mg/dl OKB: Tip 1

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, VEP:Görsel uyarılmış potansiyel, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal bant

İki hastanın önceden bilinen SS tanısı vardı, 3 hastaya da kliniğimizde SS tanısı koyuldu. SS eşlik eden hastaların AQP-4 IgG antikor pozitifliği. SS olan hastaların ikisinin ilk atağı eş zamanlı ON ve miyelitti. Bir hastanın da eşlik eden Romatoid Artrit (RA) tanısı ve MOG IgG antikor pozitifliği vardı (Tablo 1).

VEP'de bir hasta hariç diğer hastaların P100 latansında uzama vardı.

Yedi hasta atak tedavisi olarak 1000 mg/gün IV MP (pulse steroid) tedavisi alırken 2 hasta sadece TPD, 6 hasta pulse steroid ve TPD kombine tedavisini aldı. Profilaktik tedavi olarak 4 hastaya sadece azatiyoprin (AZA), 2 hastaya sadece ritüksimab (RTX), SS tanısı olan hastalara RTX, siklofosfamid (SP), AZA tekli veya kombinasyon tedavileri, 2 hastaya oral steroid ve AZA kombinasyonu, RA eşlik eden bir hastaya da metotreksat ve oral steroid kombinasyon tedavisi verildi. İki hasta takiplere gelmedikleri için profilaktik tedavi başlanamadı (Tablo 1).

## TARTIŞMA

Wingerchuk tarafından 2006 yılında NMO tanısı için kriterler belirlenmiştir. Bu kriterlere göre ON, TM ve belirtilen üç destekleyici kriterden ikisinin olması gerekir: 1-Spinal MRG'de 3 ve daha üstü segment tutulumunun olması 2- Kranial MRG bulgularının MS için tanısız olmaması 3- NMO-IgG antikor seropozitifliği.<sup>7</sup> Bu kriterleri tam olarak karşılamayan olgular NMOSH olarak sınıflandırılmıştır.<sup>1,10</sup> 2015 yılında bu kriterler tekrar revize edilmiş, NMO ve spektrum hastalıkları NMOSH adı altında tek bir antite olarak kabul edilmiştir. Yeni kriterlere göre AQP4 IgG antikor pozitifliği olan olgular için bir ana klinik bulgu tanı için yeterlidir, diğer olası tanıların da dışlanması gerekmektedir. Bu ana klinik bulgular: 1-Optik nörit, 2-Akut transvers miyelit, 3-Area postrema sendromu, 4- Akut beyinsapı sendromu, 5- Semptomatik narkolepsi veya akut klinik diansefalik sendromu, 6- NMOSH için tipik beyin lezyonlarını içeren semptomatik serebral sendrom.<sup>11</sup> Olgularımızın hepsi revize edilmiş yeni tanı kriterlerini karşılıyordu.

NMOSH ortalama başlangıç yaşı 35-45 yaş arasındadır ve kadınlarda daha sık görülür.<sup>12</sup> Hastalarımızın ortalama başlangıç yaşı 51.27±12.26 olup hastaların %73.3'ü kadındı. Hastalık %20 hastada monofazik seyir, % 80 hastada ise ataklı seyir gösterir.<sup>3</sup> Hastalarımızda da ataklı seyir hakimdi. Ataklar arasındaki süre değişken olmakla birlikte hastaların yaklaşık %90'ının ilk atağı takip eden 3 yıl içerisinde ikinci atağı geçirme ihtimali yüksektir.<sup>3</sup> Hastalarımızın ilk atak ile ikinci atak arası geçen süre ortalaması 18±31.16 aydı.

NMOSH'da hastaların %10-25'inde AQP-4 IgG antikorları saptanmaz. Bu seronegatif grubun yaklaşık %21'inde MOG'a karşı otoantikorlar saptanır.<sup>13</sup> Hasta grubumuzdan 10 kişinin AQP4 IgG, 5 kişinin de MOG IgG antikor pozitifliği.

MOG, SSS'inde oligodentrositler tarafından üretilen bir proteindir. Bu glikoprotein işlevi tam olarak anlaşılamamıştır fakat hücre yüzey reseptörü veya hücre adezyon molekülü olarak hareket edebilir. Miyelin Oligodentrosit Glikoprotein İlişkili Hastalık (MOGAD) SSS'nin nadir görülen antikor ilişkili inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır. ON, TM, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM),

kortikal ensefalit gibi değişen klinik tablolar ile başlayabilir. Klinik tablo NMOSH'a benzer olsa da son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu MOGAD immün patolojisinin diğerlerinden oldukça farklı olduğu bildirilmiştir.<sup>14</sup>

MOGAD'da ADEM tablosu ateş, halsizlik, baş ağrısı, bulantı, kusma, mental durum değişikliği, epileptik nöbet, motor ve duyu kayıpları, vizüel kayıplar gibi klinik bulgularla karakterizedir, özellikle çocuk hastalarda sık görülür. ADEM tanısı alan çocukların serumunda %40-62 oranında MOG antikorları saptanmıştır.<sup>15-17</sup> ADEM ile başlangıç MOG antikor pozitif olan yetişkin hastaların %18'inden az görülür.<sup>16,18</sup>

MOGAD'da ON ilk klinik atak olarak %40-60 hastada bildirilmiştir ve daha sıklıkla yaşlı hastalarda görülür. Genç olgularda daha sıklıkla tek taraflı ON görülürken geç başlangıçlı olgularda da her iki optik sinirin tutulduğu görülmüştür.<sup>19</sup> MOGAD hastalarının yaklaşık %20'sinde başlangıç bulgusu olarak izole TM görülür. TM ve ON birlikteliği hastaların %8-15'inde görülür.<sup>16,18,20</sup> Özellikle genç hastalarda NMO'ya benzer 3 vertebra boyunu geçen longitudinal ekstensif transvers miyelit (LETM) görülebilir. NMO'nun aksine spinal kordun alt kısımlarını da içine alan akut flask miyelit tarzında tutulumlar yapabilir.<sup>21</sup> Dorsal medulla oblongata tutulumuna bağlı inatçı bulantı kusma hıçkırık kliniği area postrema sendromu olarak bilinir, NMO'da daha sık görülür. Bir çalışmada MOGAD hastalarının yaklaşık % 15'nde bildirilmiştir ve bu hastaların yaklaşık %91'inde ilk semptom olarak görülmüştür.<sup>16</sup> Bir hastamızın başlangıç kliniği dirençli bulantı kusma ile karakterize area postrema sendromuydu. Bu hastanın AQP-4 IgG antikor pozitifliği.

MOGAD tanısı koyduğumuz 3 hasta kadın, 2 hasta erkekti ve başlangıç yaşı 40 yaş üstüydü. Üç hastanın başlangıç kliniği tek taraflı ON, 2'sinin ise TM'di. Başlangıç kliniği ON olan 3 hastanın da spinal, orbita ve kranial MRG'lerinde herhangi bir demiyelinizan lezyon yoktu. Başlangıçlı TM olan 2 hastanın spinal MRG'sinde 3 vertebra boyunu geçen LETM vardı. Hastaların VEP'de anterior görme yollarında etkilenmesi vardı. Üç hastanın BOS proteinin yüksekti, BOS'da pleositozu yoktu ve 2 hastanın OKB Tip 1 negatif, 1 hastanın da tip 3 pozitifliği.

Anti-MOG ilişkili NMOSH, daha erken başlangıçlı ve daha iyi bir klinik ile seyretme eğilimindedir.<sup>16</sup> MOGAD tanısı alan hastalarımızda da ON kliniğindeki düzelme AQP-4 IgG antikoru pozitif olanlara göre daha iyiydi. 2 hasta atak tedavisi olarak sadece pulse steroidden fayda görürken 1'inde pulse steroid sonrası plamaferaz tedavisi ihtiyacı oldu, bu hastaya da profilaktik olarak ritüksimab tedavisi başlandı. LETM olan 2 MOGAD olgusu ise atak tedavisinde pulse steroidden fayda gördü ve profilaktik tedavi olarak AZA başlandı.

NMOSH'da BOS bulguları MS'den oldukça farklıdır. MS'de milimetre küp başına 50'nin altında ve sadece mononükleer hücre görülürken, NMOSH'de hücre sayısı 50'nin üzerinde olabilir ve polimorf hücreler görülebilir. MS'de BOS proteini normal veya ılımlı yüksek iken NMOSH'da artmış olabilir.<sup>22</sup> Hastalarımızdan 10 hastanın BOS bulguları değerlendirildi. Yedi hastanın BOS proteini yüksekti ve hiçbirinde milimetre küpde 50'nin üzerinde

hücre saptanmadı. NMOSH'da BOS'da OKB pozitifliği MS'e göre oldukça nadirdir, %15-30 civarındadır.<sup>7</sup> Hastalarımızdan sadece olgu 10'nun OKB tip 2 pozitifliği, olgu 14'ün de Tip 3 OKB pozitifliği vardı.

NMOSH'nin en spesifik görüntüleme özelliği 3 veya daha fazla bitişik vertebra boyunca uzanan ve ağırlıklı olarak omurilikte merkezi gri cevheri içeren LETM'dir (Resim 1). Akut dönemde gadolinyum tutulumu ve ödem görülür. Lezyonun uzun segment olması MS'den ayırt ettiren en önemli görüntüleme bulgularından biri olsa da MS'de de birleşme eğiliminde olan uzun segment lezyonlar veya NMOSH'da da kısa segment lezyonlar görülebilir. Servikal lezyonlar medulla oblongataya kadar uzanabilir. On bir hastanın en az üç vertebra boyunca kesintisiz uzanan spinal kord lezyonu vardı. Dört hastanın spinal kordda herhangi bir lezyonu yoktu. Bu 4 hastadan 3'ünün MOG IgG pozitifliği vardı.

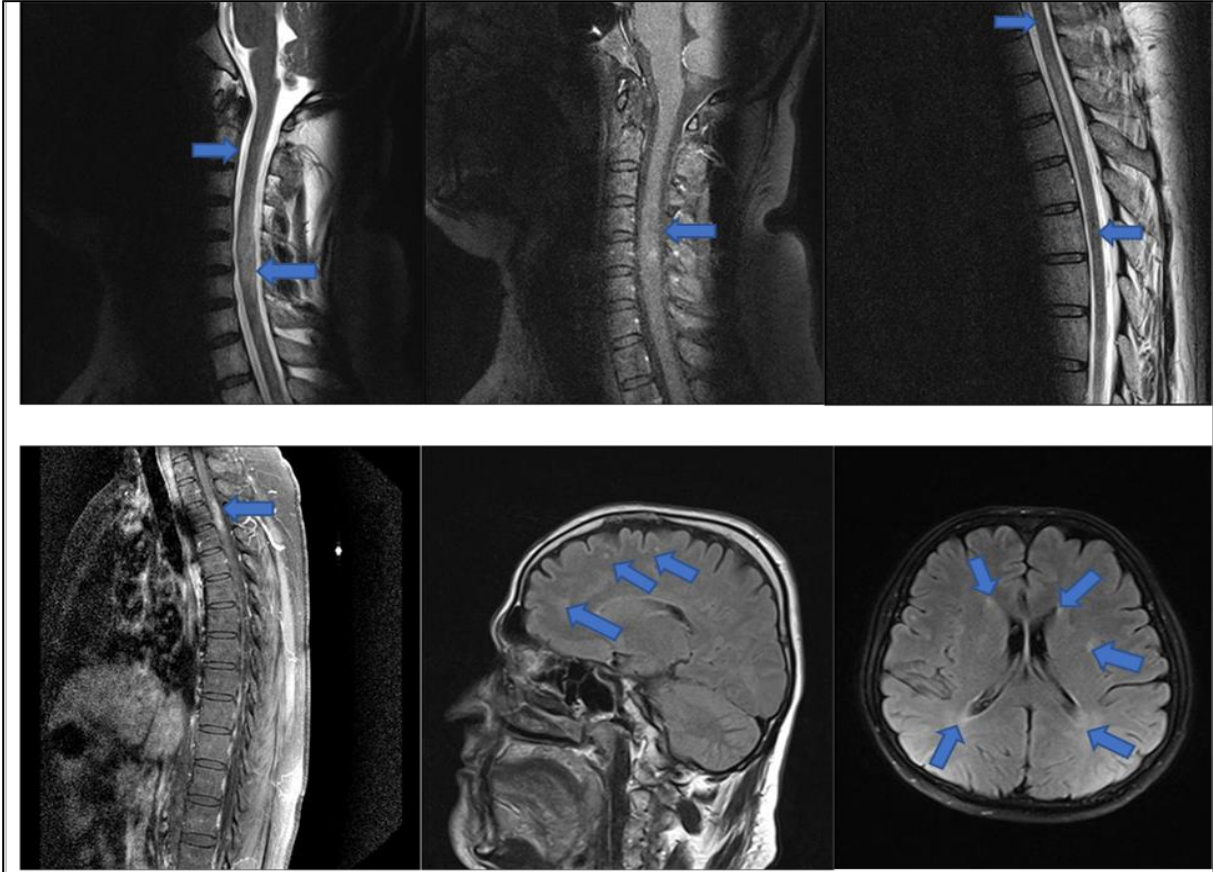


Sjögren Sendromu (SS) eşlik eden üç farklı hastanın servikal ve torakal görüntülemesinde; üç vertebra boyunu geçen, kord ekspansiyona neden olan longitudinal ekstensif transvers miyelit (LETM) görüntümü

**Resim 1.** Spinal MRG'da Longitudinal Ekstensif Transvers Miyelit (LETM) Görünümü.

NMO hastalarının beyin MRG'leri çoğunda normal olsa da nonspesifik beyin lezyonları görülebilir. Lezyonların MS'in Barkoff Kriterlerini karşılaması nadirdir. NMOSH'deki beyin lezyonları, AQP4 su kanallarının yoğun olarak bulunduğu özellikle serebral aquadukta yakın olan lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküllerin endipimal yüzeyini takiben periependimal alanlarda asimetrik olarak dağılmaktadır. Korpus kallozum, diensefalik bölge ve beyin sapının endipimal yüzeyleri özellikle area postrema ve nükleus traktus solitarius gibi alanlar beyin lezyonları için tipik yerler olarak kabul edilmektedir.<sup>23,24</sup>

Hastalarımızdan 8'inin beyin MRG'si normaldi. Altı hastanın periventriküler bölgede milimetrik nonspesifik beyaz cevher lezyonu vardı. Olgu 5'in beyin lezyonları MS'deki gibi periventriküler ventriküle dik yerleşen, U liflerini tutan ve korpus kallozuma teması olan demiyelinizan lezyon özelliğindedi. Olgu 5'in kranial lezyonları MS'e benzer olsa da spinal MRG'sinde servikal ve torakalde en az 3 vertebra boyunca kesintisiz uzanan demiyelinizan lezyonu vardı (Resim 2). Serum AQP-4 IgG antikoru pozitif, BOS OKB Tip 1 negatifdi (Tablo 2).



Servikal C3-6 arasında spinal kordda ekspansiyona neden olan yamalı tarzda kontrast tutulumu ve T2'den başlayıp T7 vertebra korpusuna kadar süreklilik gösteren, spinal kordun santralini tutan, T4-5'de kontrastlanması olan demiyelinizan lezyon

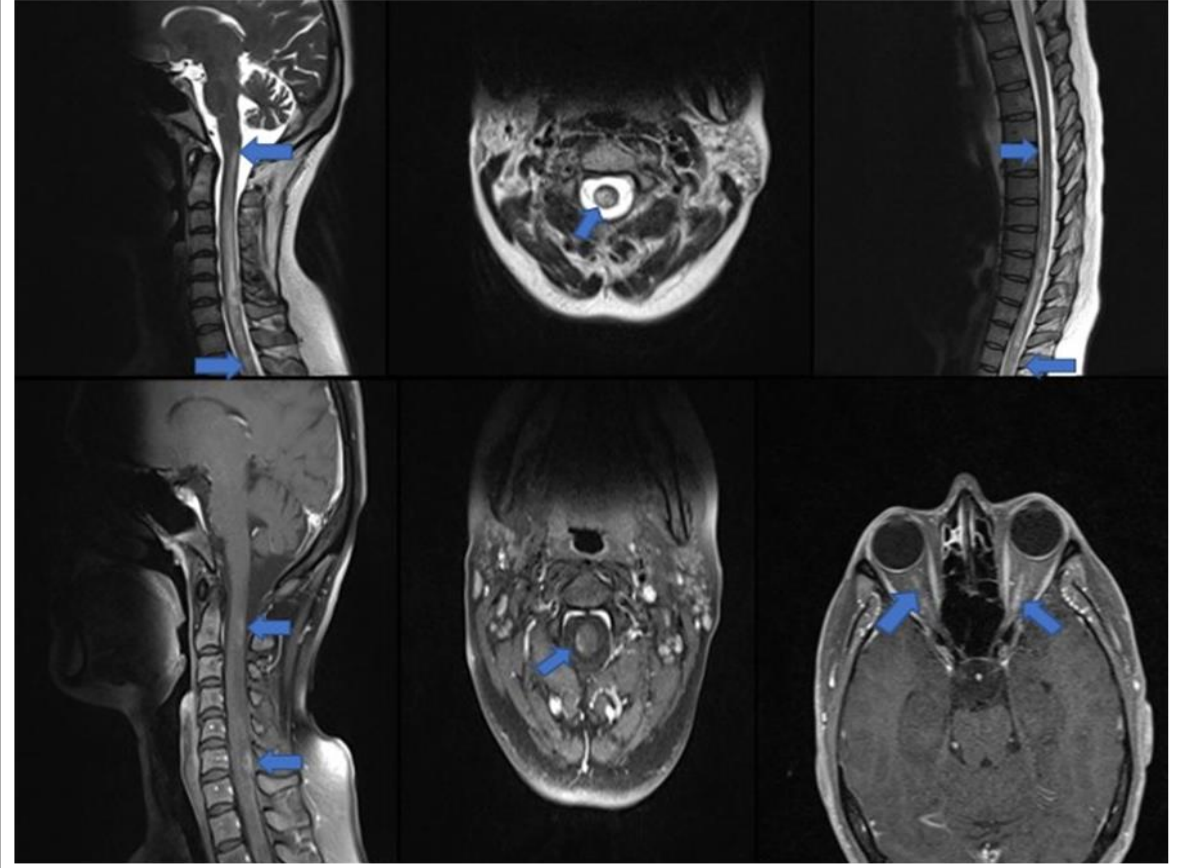
Periventriküler düzeyde birkaç adet, ventriküle dik yerleşen ve her iki serebral hemisferde subkortikal düzeyde U liflerini de tutan milimetrik boyutta demiyelinizan lezyonlar

**Resim 2.** Olgu 5'in servikal, torakal ve kranial manyetik rezonans görüntülemesi (MRG).

Optik sinir tutulumu MS'e göre NMOSH'da daha sık görülür. Optik sinirlerde kalınlaşma, kontrast tutulumunun olması, optik sinirin uzunluğunun yarısından daha uzun lezyonların olması, sinirin arka segmentinin veya optik kiyazma tutulumunun olması NMOSH'ı lehinedir. MOGAD'daki optik nörit bulguları, AQP4-IgG ilişkili NMOSH ve MS'deki optik nörit bulgularından farklı bazı özellikler gösterir. Bilateral optik sinir lezyonları MOGAD'da daha sık görülür. Kiyazma tutulumu çok nadirdir.

Etraftaki orbital dokulara kadar uzanabilen perioptik kontrast artışı hastaların üçte birinden fazlasında görülmektedir.<sup>25</sup> Elimizde 5 hastanın orbita MRG'si mevcuttu. MOGAD tanısı alan üç hastamızın da orbita MRG'lerinde herhangi bir lezyon görülmedi. Sadece olgu 10'nun orbita MRG'sinde bilateral optik sinirlerde kontrastlanma vardı (Resim 3). Bu hastanın da AQP-4 IgG antikor pozitifliği (Tablo 2).





Servikomedüller bölgeden başlayıp T10'a kadar kesintisiz uzanım gösteren ve kontrast tutulumu olan demiyelinizan lezyon.  
Orbita MRG'de solda daha belirgin olmak üzere her iki optik sinirde kontrast tutulumu

**Resim 3.** Olgu 10'un spinal ve orbita manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG).

VEP incelemelerinde NMO hastalarının yaklaşık %40'ında P100 latansında uzama ve hastaların yaklaşık %25'inde amplitüde azalma bulunmuştur. Hastaların biri hariç diğerlerinde P100 latanslarında tek taraflı veya iki taraflı uzama vardı.<sup>26</sup>

Eşlik eden otoimmün hastalıklar NMOSH'de sık görülür. Bu otoimmün hastalıklar arasında en sık otoimmün tiroit, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve SS görülmektedir.<sup>1</sup> SS'de ON ve/veya LETM görülebilir. Bu hastalarda AQP-4'e karşı antikorlar tespit edilmiştir.<sup>27</sup> SS ve NMO arasındaki bağlantı net bilinmese de yapılan çalışmalar SS ve NMO örtüşmesi olan hastalarda patogeneze ortak bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir.<sup>28</sup> Hastalarımızdan 5'inin SS'u, 1'inin RA tanısı vardı. SS olan 5 hastanın 3'üne kliniğimizde tanı koyuldu. Hastalarımızdan herhangi bir atak tedavisi başlanmadan önce vaskülit belirteçleri alındı. Göz hastalıkları tarafından kuru göz ve ü-

vit sekeli gibi gözde romatolojik hastalık bulgusu olup olmadığı değerlendirildi. SS'ye yönelik antikor pozitifliği ve kuru göz bulgusu eşlik eden hastalara tükrük bezi biyopsisi yapıldı. Sonuçlar romatoloji bölümü tarafından değerlendirilerek 3 hastaya SS tanısı koyuldu. Eşlik eden otoimmün hastalığın prognozu kötüleştirdiği bilinmektedir.<sup>29</sup> Önceden bilinen SS ve RA tanıları olan 3 hasta kullanmakta olduğu immünsüpresif tedavi altında nörolojik atak geçirdi. SS tanısı olan hastalarımız atak tedavisinde 1000 mg/gün IV MP'dan daha az fayda gördü ve TPD'ye ihtiyaç duydu. Aynı zamanda bu hastaların profilaktik tedaviye yanıtları da diğerlerine göre daha az oldu.

NMOSH'da ataklar daha şiddetli ve sekel bırakma eğiliminde olduğu için atak tedavisine vakit kaybetmeden başlamak önemlidir. Atak tedavisinde ilk tercih 3-5 gün IV 1000 mg/gün MP (pulse)'dir. MP'den fayda görmeyen veya tolere edemeyen hastalara vakit kaybetmeden gün aşırı TPD başlanmalıdır. İntravenöz immünoglobulin



(IVIG) kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır ve IVIG yararını değerlendiren çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma yoktur.<sup>30</sup> Hastalarımızdan 7'si sadece pulse tedavisi alırken, 2 hastaya sadece TPD yapıldı. 6 hastada ise öncelikle pulse ile tedaviye başlanıp sonradan TPD ihtiyacı oldu. Tüm hastalara koruyucu tedavi başlanana kadar 1 mg/kg oral steroid tedavisi idame devam edildi.

NMOSH çoğu vakada tekrarlayan bir seyir izlediğinden, genellikle tam olmayan iyileşme ve nörolojik defisitlerin hızlı ilerlemesi nedeniyle tanı doğrulandıktan sonra uzun süreli immüno-supresif tedavi başlatılmalıdır. Buna göre, AZA ve RTX şu anda NMO'da en yaygın kullanılan birinci basamak tedavilerdir. Diğer immüno-supresif tedaviler arasında mikofenolat mofetil, SP, mitoksantron, metotreksat yer alır.<sup>9</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalarda interlökin 6 (IL-6)'nın NMO'lu hastalarda NMO-IgG üreten plazmablastların kalıcılığına katkıda bulunduğunu öne sürülmüştür.<sup>31</sup> Bu hipoteze göre IL-6 reseptör bloke edici antikor olan tocilizumabın tedavide olumlu etkisini gösteren çalışmalar ağırlık kazanmıştır. Bu nedenle, tocilizumab bu tür hastalar için başka bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.<sup>32,33</sup> Klasik tedavi seçeneklerine yanıt alınamayan vakalarda yeni geliştirilen monoklonal antikor olan ilaçlardan eculizumab, inebilizumab, satralizumab kullanılabilir.<sup>34</sup>

Kombinasyon tedavisi, agresif seyirli NMO hastaları için potansiyel bir seçenektir. AZA ile oral steroid, metotreksat-oral steroid, siklosporin A-oral steroid, RTX-metotreksat kombinasyon tedavilerinin de NMOSH'da etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup>

Hastalarımızdan 4 hastaya AZA, 2 hastaya RTX, 1 hastaya SP, 2 hastaya SP ve RTX, 1 hastaya AZA ve RTX, 2 hastaya oral steroid ve AZA kombinasyon tedavileri başlandı. RA eşlik eden bir hastaya da metotreksat tedavisi almaktaydı, bu tedavinin yanına oral steroid eklendi. İki hasta takiplere gelmediği için tedavi başlanamadı. Profilaktik tedavi sonrası MOG IgG antikor pozitif olan 4 hastada tekrarlayan atak görülmedi (1 hasta takiplere gelmedi). AQP-4 IgG antikor pozitifliği olan 10 hastanın 5'inde tekrarlayan optik nörit ve miyelit atakları gelişti. Profilaktik tedavi sonrası atak gelişen 5 olgunun 3'ünde SS tanısı vardı.

MS'de kullanılan interferon beta, fingolimod, natalizumab, okrelizumab, alemtazumab gibi ilaçların çoğu NMOSH'nin semptomlarını kötüleştirebilmektedir.<sup>9</sup>

Sonuç olarak klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları olarak MS'den farklı özelliklere sahip olan NMOSH'ı prognoz olarak da daha ağır seyretmektedir. Optik nörit ve miyelit atakları MS'den daha ağır seyretmekte ve daha uzun sürede ve genellikle sekelli olarak iyileşmektedir. BOS'da OKB pozitifliği MS'e göre daha nadir görülse de klinik gidiş ve görüntüleme bulguları klinisyeni NMOSH'ı yönünde şüphelendirmeli ve antikor istemeye yönlendirmelidir. İlk kez bakılan MOG ve AQP-4 IgG antikorları negatif gelse bile klinik ve görüntüleme NMOSH'nı düşündürüyor ise antikorların 3-6 ay ara ile tekrar bakılması önerilmektedir. NMOSH'ı otoimmün hastalıklardan en sık SS ile birliktelik gösterir. NMOSH'ı tanısı alanlarda alta yatan otoimmün hastalıklar da araştırılmalı veya SS tanısı olan hastalarda SSS tutulumu açısından NMOSH'ı akla gelmelidir. Çalışmamızdaki kısıtlılık olgu sayımızın az olmasıdır. Hasta grubumuzdan MOGAD tanısı alan hastaların AQP-4 antikor pozitifliği olanlara göre atak ve profilaktik tedaviye yanıtları daha iyi olsa da kesin yorum yapabilmek için daha fazla sayıda olgunun olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Çıkar Beyannamesi**

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

### **Teşekkür**

Çalışmada yer alan hastalarımıza teşekkür ederiz.

### **Etik Kurul İzni**

Bu çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı (06.01.2022 tarih ve 1/4 sayı).

### **Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı**

Ana fikir/Planlama: MDÜ, SD. Veri toplama/İşleme: MDÜ, SD. Veri analizi ve yorumlama: MDÜ, SD. Literatür taraması: MDÜ. Yazım: MDÜ, SD. Gözden geçirme ve düzeltme: MDÜ, SD. Danışmanlık: SD.

## KAYNAKÇA

1. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53(5):1107-1114.
2. 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;202(4):473-477.
3. Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):1019-1032.
4. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364(9451):2106-2112.
5. Lee DH, Linker RA. The role of myelin oligodendrocyte glycoprotein in autoimmune demyelination: a target for multiple sclerosis therapy? *Expert Opin Ther Targets*. 2012;16(5):451-462.
6. Hamid SH, Whittam D, Mutch K, Linaker S, Solomon T, Das K. What proportion of AQP4- IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol*. 2017;264(10):2088-2094.
7. Wingerchuk DM. Diagnosis and Treatment of Neuromyelitis Optica. *The Neurologist*. 2007;13(1):2-11.
8. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lennon VA, et al. Neuromyelitis optica diagnostic criteria revisited: validation and incorporation of the NMOIgG serum autoantibody. *Neurology*. 2006;66(10):1485-1489.
9. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014;261:11-16.
10. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):805-815.
11. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189.
12. Sahraian MA, Radue EW, Minagar A. Neuromyelitis Optica Clinical Manifestations and Neuroimaging Features. *Neurol Clin*. 2013;31(1):139-152.
13. Sato, DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014;82(6):474-481.
14. Ambrosius W, Michalak S, Kozubski W, Kalinowska A. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease: Current Insights into the Disease Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Int. J. Mol Sci*. 2021;22(1):100.
15. Brillot F, Dale RC, Selter RC, et al. Antibodies to Native Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein in Children with Inflammatory Demyelinating Central Nervous System Disease. *Ann. Neurol*. 2009;66(6):833-842.
16. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical Presentation and Prognosis in MOG-Antibody Disease: A UK Study. *Brain*. 2017;140(12):3128-3138.
17. Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernández E, et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: A multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2020;19(3):234-246.
18. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, et al. Clinical Spectrum and Prognostic Value of CNS MOG Autoimmunity in Adults: The MOGADOR Study. *Neurology*. 2018;90(21):e1858-e1869.
19. Ciotti J, Eby N, Wu G, Naismith R, Chahin S, Cross A. Clinical and laboratory features distinguishing MOG antibody disease from multiple sclerosis and AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2020;45:102399.
20. Netravathi M, Venkappayya Holla V, Nalini A, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-antibody-associated disorder: A new inflammatory CNS demyelinating disorder. *J. Neurol*. 2021;269(4):1419-1433.
21. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, 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. Neuroinflamm*. 2016;13(1):1-45.
22. Akman Demir G. Nöromiyelitis optika: Klinik ve İmmünolojik Özellikler. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2009;2(4):37-40.
23. Dutra BG, da Rocha AJ, Nunes RH, Junior AC. Neuromyelitis optica spectrum disorders: spectrum of MR imaging findings and their differential diagnosis. *Radiographics*. 2018;38(1):169-193.
24. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2006;63(3):390-396.
25. Lana-Peixoto M, Talim N. Neuromyelitis optica spectrum disorder and anti-mog syndromes. *Biomedicines*. 2019;7(2):42.
26. Ringelstein M, Kleiter I, Azyzenberg I, et al. 2013 Visual evoked potentials in neuromyelitis optica and its spectrum disorders. *Mult Scler*. 2014;20(5):617-620.
27. Wandinger KP, Stangel M, Witte T, et al. Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):1198-1200.
28. Önerli Yener M. Sjögren sendromunda nörolojik manifestasyonlar. Öztekin ZN. Romatolojik Hastalıkların Nörolojik Yönleri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021;48-54.
29. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*. 2003;60(5):848-853.
30. Magraner MJ, Coret F, Casanova B. The effect of intravenous immunoglobulin on neuromyelitis optica. *Neurologia*. 2013;28(2):65-72.
31. Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(9):3701-3706.
32. Araki M, Aranami T, Matsuoka T, Nakamura M, Miyake S, Yamamura T. Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2013;23:827-832.
33. Kieseier BC, Stu O, Dehmel T, et al. Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses. *JAMA Neurol*. 2012;70(3):390-393.
34. Fitzgerald S. Three new treatment options for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology Today*. 2019;19(11):7-10.