

CANPOLAT

TEMEL PEDIATRİK NÖROİMMÜNOLOJİ

Editör

Mehmet CANPOLAT



© Copyright 2025

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-375-042-8	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Canpolat-Temel Pediatrik Nöroimmünoloji	47518
Editör	Baskı ve Cilt
Mehmet CANPOLAT	Vadi Matbaacılık
ORCID iD: 0000-0002-2197-8433	Bisac Code
Yayın Koordinatörü	MED069000
Yasin DİLMEN	DOI
	10.37609/akya.3273

Kütüphane Kimlik Kartı

Canpolat-Temel Pediatrik Nöroimmünoloji / ed. Mehmet Canpolat.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2025.
597 s. : resim, tablo, şekil. ; 195x275 mm.
Kaynakça ve İndeks var.
ISBN 9786253750428

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve ihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Bağışıklık ve sinir sistemlerinin etkileşimini ve bu etkileşim sonucu ortaya çıkan hastalıkları inceleyen **Nöroimmünoloji**, bir bilim dalı olarak sinir sisteminizin ve bağışıklık sisteminizin birlikte nasıl çalıştığına, yaralanmalara ve enfeksiyonlara karşı nasıl tepki verdiğine odaklanarak nöroimmünolojik hastalıkları tedavi etmek veya önlemek için yeni yaklaşımlar geliştirmeyi amaçlamaktadır. '**Nöroimmünoloji**' terimi PubMed'de ilk kez 1982'de, İtalya'nın Stresa kentinde düzenlenen ilk Nöroimmünoloji Kongresi'yle ve 1981'de Nöroimmünoloji Dergisi'nin yayımlanmasını takiben kullanılmaya başlanmıştır. Oysaki nöroimmünolojik hastalıkların tarihsel öyküsü çok uzun yıllara dayanmaktadır. 1800'lerin başından önce tıbbi raporlar net değildir. Ancak gözlenen nörolojik bozukluklar nedeniyle Schiedam'lı *Aziz Lidwina*'nın (1380-1433) klinik olarak tanımlanmış multipl skleroz (MS)'un ilk vakası olduğu iddia edilmektedir. Yine ünlü kişilerin de bu hastalıklarla mücadele ettiği kişisel günlüklerinde görülmektedir. Örneğin 1794'te doğan *Sir Augustus d'Esté'nin* (İngiltere Kralı III. *George*'ün torunu) ve İngiliz yazar *WNP Barbellion*'un (1889-1919) ayrıntılı kişisel günlükleri MS semptomlarıyla günlük mücadelelerini açıkça ortaya koymaktadır. *Sir Thomas Willis*, 1672'de miyastenia gravis'in (MG) ilk tanımını yapan kişi olarak kabul edilmektedir. Nöroimmünoloji ile ilgili araştırmalar değerlendirildiğinde ise makalelerin neredeyse yarısının MS ile ilgili olduğu görülmektedir. Guillain-Barré sendromu (GBS) ve diğer nöroimmünolojik hastalıklar üzerine de çok sayıda çalışmanın yapıldığı gözlenmektedir. Nöroimmünoloji alanında bu çalışmaların ilerlemesine katkı sağlayan başlıca gelişmeler olarak; kan-beyin bariyeri (BBB), glifatikler ve meningeal lenf damarlarının daha iyi anlaşılması, bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon spektroskopisi (PET) ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) geliştirilmesi, nöroimmünoloji de T ve B hücrelerinin öneminin anlaşılması [*MS, romatoid artrit ve Graves hastalığı gibi çeşitli otoimmün bozukluklar için, Epstein-Barr virüsü (EBV) ile hastalığın gelişimi arasında bir ilişki kurulması, EBV'nin otoreaktif B hücrelerini ve/veya antikorları tetiklediği hipotezi ve etkili tedavilerin bellek B hücrelerini hedef aldığına dair son farkındalıklar*], **Tonegawa**'nın hastalıklarda antikorların rolünü anlaşılmasını sağlayan ve 1987'de Nobel Ödülü kazandıran çalışmaları, otoimmün ensefalit, otoimmün epilepsi, otoimmün ensefalomiyelit ve paraneoplastik nörolojik sendrom (PNS) gibi kavramların tanımlanması ve mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, GBS ve otoimmün ensefalit gibi hastalıklarda intravenöz immünoglobulin (IVIg) kullanımı, plazma değişimi (PLEX), bağışıklık hücrelerindeki adezyon moleküllerini bloke etmek için terapötik monoklonal antikorların (mAb) kullanımı gibi patojenik antikorları hedef alan terapötik yaklaşımların geliştirilmesi, hastalık mekanizmalarını incelemek için mutant ve transgenik fare modellerinin geliştirilmesi, kök hücre alanındaki ilerlemeler [*kök hücrelerin hasarlı hücre ve dokuların yerini almak üzere sinir sistemi içerisinde rejenerasyonu kolaylaştıracağına kanıtı olan John B. Gurdon ve Shinya Yamanaka'nın olgun hücrelerin çok yönlü hale gelecek şekilde yeniden programlanabileceğini gösterdikleri indüklenmiş pluripotent kök hücre konulu 2012 yılında Nobel Ödülü kazandıran çalışmaları, nöronal kök hücrelerin keşfi*], tüm bu gelişmeler sonucu hücre azaltma terapileri (MS'te B hücreleri gibi), tolerans oluşturma stratejileri ve kök hücrelerin kullanımı gibi spesifik yaklaşımların tedavide kullanıma ilişkin çalışmalar, kişiselleştirilmiş tedavileri mümkün kılan gen düzenlemeye izin veren yeni CRISPR/cas9 sistemi dahil yeni bilimsel ve teknolojik gelişmeler olarak sıralanabilir. Nöroimmünolojide temel mekanizmaların son yıllarda daha iyi anlaşılması ve biyobelirteçlerin keşfi, hem tanısal testlerin hem de yeni tedavilerin geliştirilmesi bilim insanlarının bu alana olan ilgisini daha da artırmıştır. Günümüzde mevcut tedaviler hastalık sırasında ortaya çıkan nöroinflamasyonu düzenlemeyi

hedeflerken, gelecekteki yaklaşımların ise hastalık önlemeyi hedeflemesi beklenmektedir (*Nutma E, Willison H, Martino G, Amor S. Neuroimmunology - the past, present and future. Clin Exp Immunol. 2019;197(3):278-293*).

Nöroimmünoloji alanındaki baş döndürücü bu gelişmeler doğrultusunda, bu kitapta, çocukluk çağında nöroimmünolojik hastalıkların klinik ve tanısal özellikleri, patofizyolojik mekanizmaları, mevcut tedavi seçenekleri ve güncel gelişmeler, literatür verileri ile alanında yetkin bilim insanları tarafından ele alınmıştır.

Alanında temel eser niteliğindeki bu kitabın pediatri araştırma görevlilerinin, genel pediatri uzmanlarının, çocuk nörolojisi araştırma görevlilerinin ve çocuk nörolojisi uzmanlarının hem eğitim süreçlerine katkı sağlayacağını hem de günlük hasta pratiğinde bir başucu kitabı olacağını umut ediyor, çocuklarımızı hekimlik mesleğinin evrensel ilkeleri ve modern tıbbın bilimsel gereklilikleri doğrultusunda tedavi edecek kıymetli hekimlerimize, Türk Tıbbına ve Tıp Eğitimine bu eserin hayırlı olmasını temenni ediyorum.

Bu vesile ile "*Canpolat, Temel Pediatrik Nöroimmünoloji*" kitabının 1. baskısında yer alarak katkı sağlayan kıymetli hekimlerimize, bilim insanlarımıza, Akademisyen Kitabevi'nin çok değerli yönetici ve çalışanlarına şükranlarımı sunuyorum.

Prof. Dr. Mehmet CANPOLAT
MD, PhD.

23 Ocak 2025

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	Nöroimmünolojik Hastalılarda İmmün Sistem ve İnflamatuvar Mekanizmalar.....	1
	Zehra Büşra AZİZOĞLU Ahmet EKEN	
BÖLÜM 2	Nöroimmünolojik Hastalılarda Tanım ve Terminoloji	15
	Esmâ ŞENGENÇ Sema SALTİK	
BÖLÜM 3	Akut Demiyelizan Sendrom ve Ayırıcı Tanısı	25
	Emre KAAN Mehmet CANPOLAT	
BÖLÜM 4	Radyolojik İzole Sendrom.....	43
	Gül Demet KAYA ÖZÇORA	
BÖLÜM 5	Klinik İzole Sendrom	47
	Dilek TÜRKMEN Mehmet CANPOLAT	
BÖLÜM 6	Çocukluk Çağında Multipl Skleroz.....	55
	Arzu EROĞLU Mehmet CANPOLAT	
BÖLÜM 7	Çocukluk Çağı Multipl Skleroz Olgularında Radyolojik İllustrasyonlar ile Tanısal İpuçları	77
	Harun YILDIZ	
BÖLÜM 8	Akut Dissemine Ensefalomyelit	83
	Nilay AKTAR ULUKAPI Bahadır KONUŞKAN	
BÖLÜM 9	Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozuklukları (NMOSD).....	91
	Elif YILDIRIM Hüseyin TAN	

BÖLÜM 10	Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG) ile İlişkili Bozukluklar	105
	Pınar SAKA ÜMİT Bahadır KONUŞKAN	
BÖLÜM 11	Optik Nörit	123
	Elif YILDIRIM Hüseyin TAN	
BÖLÜM 12	Akut Transvers Myelit	131
	Mehmet ALÇI Ahmet Sami GÜVEN	
BÖLÜM 13	Pediyatrik Otoimmün Ensefalit	139
	Çağatay GÜNAY Uluç YİŞ	
BÖLÜM 14	Otoimmün Hastalıklarda Başağrısı	155
	Yasemin SANCAK Hüseyin KILIÇ	
BÖLÜM 15	Otoimmün Astrositopatiler	161
	İsmail SOLMAZ	
BÖLÜM 16	Rasmussen Ensefaliti	165
	Fatma Pınar TABANLI Ömer BEKTAŞ	
BÖLÜM 17	Otoimmün Epilepsi	173
	Ömer BEKTAŞ Fatma Pınar TABANLI Serkan KIRIK	
BÖLÜM 18	Hashimoto Ensefalopatisi	181
	Gürkan GÜRBÜZ	
BÖLÜM 19	Otoimmün Bazal Ganglia Hastalıkları	189
	Safa Mete DAĞDAŞ Pınar GENÇPINAR	
BÖLÜM 20	Pediyatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom	209
	Yusuf Selman ÇELİK İsmail SOLMAZ	

BÖLÜM 21	Santral Sinir Sistemi Vaskülitleri	217
	Hatice BEKTAŞ ÖNTAŞ İbrahim H. ÖNCEL	
BÖLÜM 22	İmmün Aracılı Ataksiler	229
	Huriye ÇETİN Esra SERDAROĞLU	
BÖLÜM 23	Postenfeksiyöz Akut Serebellar Ataksi ve Akut Serebellit	243
	Parvana AMRAHOVA Esra SERDAROĞLU	
BÖLÜM 24	Paraneoplastik Sendrom ve Opsoklonus Miyoklonus Sendromu.....	251
	Ezgi ÇAĞLAR Meltem DİREK	
BÖLÜM 25	Serebral Folat Eksikliği ve Folat Reseptörü Otoimmünitesi.....	265
	Sonay ARSLAN ŞAHAN Meltem ÇOBANOĞULLARI DİREK	
BÖLÜM 26	Aicardi-Goutieres Sendromu	273
	Burcu Güliz ÇIRPANLI ARI Sanem KESKİN YILMAZ	
BÖLÜM 27	Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuar Hastalık (Kronik İnfantil Nörolojik, Kutanöz, Artiküler Sendrom) (CINCA)	287
	Yasemin SANCAK Hüseyin KILIÇ	
BÖLÜM 28	Nöromusküler Kavşağın İmmün Aracılı Hastalıkları ve Miyastenia Gravis	293
	Burçin GÖNÜLLÜ POLAT Meltem ÇOBANOĞULLARI DİREK Çetin OKUYAZ	
BÖLÜM 29	İmmün Aracılı Nöropatiler ve Guillain-Barre Sendromu.....	311
	M. Özlem HERGÜNER	
BÖLÜM 30	Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati ve İlişkili Varyantlar	321
	Seçil OKTAY Ünsal YILMAZ	

BÖLÜM 31 Otoimmün Nörolojik Kanalopatiler	333
Nilay AKTAR ULUKAPI Deniz YÜKSEL	
BÖLÜM 32 Romatolojik Hastalıkların Nörolojik Manifestasyonları	347
32.1. Sistemik Lupus Eritematozusun Nöropsikiyatrik Tutulumu	347
Ceyda ARSLANOĞLU Ayşenur PAÇ KISAARSLAN	
32.2. Antifosfolipid Antikor Sendromu Olan Hastalarda Nörolojik Tutulum.....	353
Pınar GARİPÇİN Ayşenur PAÇ KISAARSLAN	
32.3. Juvenil Dermatomiyozit ve Polimiyozitler	365
Gülhan OZAN ALTAŞ Ayşenur PAÇ KISAARSLAN	
32.4. Çocukluk Çağı Sjögren Sendromu ve Çocukluk Çağı Sistemik ve Lokalize Skleroderma'da Nörolojik Tutulum	371
Esra ESEN Ayşenur PAÇ KISAARSLAN	
32.5. Vaskülitlerin nörolojik manifestasyonları	379
Sema Nur TAŞKIN Ayşenur PAÇ KISAARSLAN	
32.6. Otoinflamatuvar Hastalıklarda Nöroimmunolojik Mekanizmalar	395
Şeyda DOĞANTAN Ayşenur PAÇ KISAARSLAN	
32.7. Makrofaj Aktivasyon Sendromunda (MAS) Nörolojik Tutulum	409
Hüseyin TAŞTANOĞLU Ayşenur PAÇ KISAARSLAN	
BÖLÜM 33 Nörobehçet ve Ayırıcı Tanısı.....	415
Javid SARDARZADA	
BÖLÜM 34 Nörosarkoidoz ve Ayırıcı Tanısı	421
Yasemin SANCAK Hüseyin KILIÇ	
BÖLÜM 35 İdiyopatik Hipertrofik Pakimenenjit ve Ayırıcı Tanısı	427
Hülya MARAŞ GENÇ Vugar ABBASALİYEV	

BÖLÜM 36	Nöroimmunolojik Hastalıklarda Tanısal Yaklaşım.....	435
	Osman BÜYÜKŞEN Ünsal YILMAZ	
BÖLÜM 37	Nöroimmunolojik Hastalıklarda Temel Laboratuvar Testleri	457
	Mehmet Fatih YETKİN	
BÖLÜM 38	Nöroimmünolojik Hastalıklarda Radyolojik Yaklaşım ve Tanısal İpuçları	471
	Aziz Anıl TAN Hüseyin TAN	
BÖLÜM 39	Nöroimmünoloji Pratiğinde İmmünomodulator Tedavi Seçenekleri ve Bireysel Tedavi	489
	Erhan ÖZEL İbrahim H. ÖNCEL	
BÖLÜM 40	Nöroimmunoloji Pratiğinde Kök Hücre Kullanımı	501
	Zeynep ÖZ DAĞDELEN Peren PERK Mehmet CANPOLAT	
BÖLÜM 41	Subakut Sklerozan Panensefalit ve Yavaş Virüs Enfeksiyonları.....	517
	Müge BAYKAN Nihal OLGAÇ DÜNDAR	
BÖLÜM 42	Progresif Multifokal Lökoensefalopati.....	533
	Müge BAYKAN Nihal OLGAÇ DÜNDAR	
BÖLÜM 43	Nöroimmunolojik Hastalıklarda Aşılama.....	539
	İsmail SOLMAZ	
BÖLÜM 44	Nöroimmunolojide İlaç Rehberi.....	551
	Cansu MİÇOOĞULLARI Faruk İNCECİK	

YAZARLAR

Uzm. Dr. Vugar ABBASALİYEV

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Arş. Gör. Gülhan OZAN ALTAŞ

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Kliniği

Uzm. Dr. Mehmet ALÇI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

Dr. Parvana AMRAHOVA

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Burcu Güliz ÇIRPANLI ARI

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Ceyda ARSLANOĞLU

Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği

Dr. Zehra Büşra AZİZOĞLU

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.

Uzm. Dr. Müge BAYKAN

İzmir S.B.Ü. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

Doç. Dr. Ömer BEKTAŞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Osman BÜYÜKŞEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Mehmet CANPOLAT

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Ezgi ÇAĞLAR

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Yusuf Selman ÇELİK

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniği

Arş. Gör. Dr. Huriye ÇETİN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

Dr. Safa Mete DAĞDAŞ

İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. Zeynep ÖZ DAĞDELEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

Doç. Dr. Meltem DİREK

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

Doç. Dr. Meltem ÇOBANOĞULLARI DİREK

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Şeyda DOĞANTAN

Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği

Prof. Dr. Nihal OLGAÇ DÜNDAR

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

Doç. Dr. Ahmet EKEN

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi

Uzm. Dr. Arzu EROĞLU

Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

Arş. Gör. Dr. Esra ESEN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji BD.

Arş. Gör. Dr. Pınar GARİPÇİN

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Kliniği

Doç. Dr. Hülya MARAŞ GENÇ

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Prof. Dr. Pınar GENÇPINAR

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Çağatay GÜNAY

Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü

Doç. Dr. Gürkan GÜRBÜZ

İstanbul Rumeli Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Elektronörofizyoloji Bölümü

Prof. Dr. Ahmet Sami GÜVEN

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

Prof. Dr. M. Özlem HERGÜNER

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Prof. Dr. Faruk İNCECİK

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Emre KAAN

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Doç. Dr. Hüseyin KILIÇ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Doç. Dr. Serkan KIRIK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji

Doç. Dr. Ayşenur PAÇ KISAARSLAN

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Kliniği

Doç. Dr. Bahadır KONUŞKAN

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü

Arş. Dr. Cansu MİÇOOĞULLARI

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Seçil OKTAY

Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü

Prof. Dr. Çetin OKUYAZ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Doç. Dr. İbrahim H. ÖNCEL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Hatice BEKTAŞ ÖNTAŞ

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. Erhan ÖZEL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Doç. Dr. Gül Demet KAYA ÖZÇORA

Üsküdar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Peren PERK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Burçin GÖNÜLLÜ POLAT

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Prof. Dr. Sema SALTİK

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Yasemin SANCAK

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Javid SARDARZADA

Leyla Medical Center (Bakü)

Doç. Dr. Esra SERDAROĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

Doç. Dr. İsmail SOLMAZ

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. Sonay ARSLAN ŞAHAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Esmâ ŞENGENÇ

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Fatma Pınar TABANLI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Uzm. Dr. Aziz Anıl TAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD.

Prof. Dr. Hüseyin TAN

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Sema Nur TAŞKIN

Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği

Uzm. Dr. Hüseyin TAŞTANOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Kliniği

Uzm. Dr. Dilek TÜRKMEN

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Arş. Gör. Dr. Nilay AKTAR ULUKAPI

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü

Arş. Gör. Dr. Pınar SAKA ÜMİT

Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Bölümü

Doç. Dr. Mehmet Fatih YETKİN

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD.

Arş. Gör. Dr. Elif YILDIRIM

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Harun YILDIZ

Dörtçelik Çocuk Hastanesi, Radyoloji Kliniği

Prof. Dr. Sanem KESKİN YILMAZ

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Prof. Dr. Ünsal YILMAZ

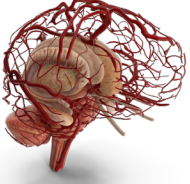
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Uluç Yiş

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

Prof. Dr. Deniz YÜKSEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Eğitim Kliniği



Bölüm 1

Nöroimmünolojik Hastalıklarda İmmün Sistem ve İnflamatuvar Mekanizmalar

Zehra Büşra AZİZOĞLU¹

Ahmet EKEN^{2,3}

GİRİŞ

İmmün sistem doğal ve edinsel bağışıklık kollarından oluşur. Doğal bağışıklık (İnnate immün sistem) konağın herhangi bir patojenle karşılaş-tığında ilk koruyucu yanıtını sağlarken, adaptif bağışıklık ise doğal bağışıklık sonrasında işleme daha yavaş katılır ve patojene karşı daha özgül ve etkin bir yanıt sağlar. Doğal bağışıklık bariyer mekanizmalarından (anatomik bariyer, komple-man sistem antimikrobiyal peptitler gibi) ve hücre-sel üyelerden oluşmaktadır.

Doğal bağışıklık patojeni tanıır ve kısmen öz-gül olarak yanıt verir ancak hafıza oluşturmaz. Bunun yanı sıra patojenlere karşı adaptif bağışık-lığın da yanıtını güçlendirir. Doğal bağışıklığın hücreleri bazofiller, eozinofiller, nötrofiller, mast hücreleri, monositler, makrofaj, dendritik hücreler olmak üzere miyeloid kökenli hücrelerden ve doğal lenfoid hücreleri (doğal öldürücü hücreler, ILC1, ILC2, ILC3) içeren lenfoid kökenli hücrelerden oluşur. Adaptif bağışıklık yanıtının oluşması için ise patojene ait antijenlerin anti-jen sunan hücreler tarafından yakalanıp hücre yüzeyinde sunulması gerekir. Patojeni tanıdık-tan sonra uzun ömürlü hafıza oluşturur. Adap-

tif bağışıklık B hücreleri (hümorale bağışıklık) ve T hücrelerinden (hücre-sel bağışıklık) oluşur. B hücreleri hücre dışı patojenleri yok etmek için antikor üretirler. T hücreleri yardımcı (CD4+) T hücreleri ve sitotoksik (CD8+) T hücrelerini içe-rir. Yardımcı T hücreleri antijenle karşılaştıktan sonra ortamdaki sitokin profiline bağlı olarak T hücre alt gruplarına ayrılır (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Tfh, Treg gibi).

Nöroimmün hastalıkların patogene-zinde hem doğal bağışıklığın üyeleri hem de edinsel bağışık-lığın üyeleri rol oynamaktadır. Nöroimmünolojik hastalıklarda özellikle bu komponentlerin çeşitli nedenlerle oluşturdukları cevaptaki bozukluklar nöroimmün patogeneze katkı sunar. Hem doğal bağışıklığın hem de edinsel bağışıklığın kompo-nentlerinin fonksiyonları kaybolduğunda enfeksiyonlara yatkınlık ortaya çıkar. Özellikle doğal bağışıklığın komponentlerindeki bazı eksiklikler, anatomik bariyerlerdeki bozukluklar, doğal sen-sör reseptör yada efektörlerdeki fonksiyon kaybı mutasyonları (TLR3 mutasyonları, Tip1 interfe-ron bozuklukları, kompleman eksikliği gibi) merkezi sinir sisteminin kolay enfeksiyonuna ve ense-falitlere neden olur. Yine adaptif immün sistemin üyeleri T ve B hücrelerindeki fonksiyon kaybın

¹ Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., atczehra58@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5183-9015

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.,

³ Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi, huseyinvavnidemir@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-2891-9345

KAYNAKLAR

- Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:197–216.
- Cromheecke J, KT N, Huston D. Emerging Role of Human Basophil Biology in Health and Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14:408.
- Diny NL, Rose NR, Čiháková D. Eosinophils in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2017;8:1–19.
- Murphy KP, Murphy KM, Walport M, Janeway C. Janeway's Immunobiology. New York: Garland Science.; 2017.
- Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov [Internet].* Nature Publishing Group; 2013;12:117–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3838>
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology (10th ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier.; 2021.
- Kanashiro A, Hiroki CH, da Fonseca DM, Birbrair A, Ferreira RG, Bassi GS, et al. The role of neutrophils in neuro-immune modulation. *Pharmacol Res. Academic Press;* 2020;151.
- Dantas LR, Freff J, Ambrée O, Beins EC, Forstner AJ, Dannowski U, et al. Dendritic cells: Neglected modulators of peripheral immune responses and neuroinflammation in mood disorders? *Cells.* 2021;10:1–28.
- Hendriksen E, van Bergeijk D, Oosting RS, Redegeld FA. Mast cells in neuroinflammation and brain disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;79:119–33.
- Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:145–9.
- Wang S, van de Pavert SA. Innate Lymphoid Cells in the Central Nervous System. *Front Immunol.* 2022;13:1–10.
- Klose CSN, Kiss EA, Schwierzeck V, Ebert K, Hoyler T, D'Hargues Y, et al. A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6-RORγt + innate lymphoid cells. *Nature.* 2013;494:261–5.
- Haabeth OAW, Lørvik KB, Hammarström C, Donaldson IM, Haraldsen G, Bogen B, et al. Inflammation driven by tumour-specific Th1 cells protects against B-cell cancer. *Nat Commun.* 2011;2.
- Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, Peters CP, Van Druenen CM, Piet B, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CCR2 and CD161. *Nat Immunol.* 2011;12:1055–62.
- Yeung SSH, Ho YS, Chang RCC. The role of meningeal populations of type II innate lymphoid cells in modulating neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Exp Mol Med [Internet].* Springer US; 2021;53:1251–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s12276-021-00660-5>
- Buonocore S, Ahern PP, Uhlig HH, Ivanov II, Littman DR, Maloy KJ, et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. *Nature.* 2010;464:1371–5.
- Han L, Wang X miao, Di S, Gao Z zheng, Li Q wei, Wu H ran, et al. Innate lymphoid cells: A link between the nervous system and microbiota in intestinal networks. *Mediators Inflamm. Hindawi Limited;* 2019;2019.
- Yang Y, Day J, Souza-Fonseca Guimaraes F, Wicks IP, Louis C. Natural killer cells in inflammatory autoimmune diseases. *Clin Transl Immunol.* 2021;10:1–17.
- Mimpen M, Smolders J, Hupperts R, Damoiseaux J. Natural killer cells in multiple sclerosis: A review. *Immunol Lett. Elsevier;* 2020;222:1–11.
- Provine NM, Klenerman P. MAIT Cells in Health and Disease. *Annu Rev Immunol. Annual Reviews Inc.;* 2020;38:203–28.
- Chiba A, Murayama G, Miyake S. Mucosal-associated invariant T cells in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2018;9:1–9.
- Park JH, Kang I, Lee HK. γδ T Cells in Brain Homeostasis and Diseases. *Front Immunol.* 2022;13:1–15.
- Cui Y, Wan Q. NKT cells in neurological diseases. *Front Cell Neurosci. Frontiers Media S.A.;* 2019;13:245.
- Schartz ND, Tenner AJ. The good, the bad, and the opportunities of the complement system in neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation. BioMed Central Ltd;* 2020;17.
- Carpanini SM, Torvell M, Morgan BP. Therapeutic Inhibition of the Complement System in Diseases of the Central Nervous System. *Front Immunol [Internet]. Frontiers Media SA;* 2019 [cited 2023 Feb 5];10:362. Available from: <http://pmc/articles/PMC6409326/>
- Dalakas MC, Alexopoulos H, Spaeth PJ. Complement in neurological disorders and emerging complement-targeted therapeutics. *Nat Rev Neurol [Internet].* Springer US; 2020;16:601–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-020-0400-0>
- Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, Xia B. CD4 + T cells: Differentiation and functions. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012.
- Durali D, De Goër De Herve MG, Giron-Michel J, Azarone B, Delfraissy JF, Taoufik Y. In human B cells, IL-12 triggers a cascade of molecular events similar to Th1 commitment. *Blood.* 2003;102:4084–9.
- Lanzavecchia A. Antigen-specific interaction between T and B cells. *Nature [Internet].* Nature; 1985 [cited 2023 Feb 8];314:537–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3157869/>
- Delves PJ, Roitt IM. The Immune System (First of Two Parts). *N Engl J Med.* 2000;343:1132–1132.
- Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med [Internet].* 2000;343:108–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10891520>
- Petrie HT, Zúñiga-Pflücker JC. Zoned out: functional mapping of stromal signaling microenvironments in the thymus. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:649–79.
- Wagner CA, Roqué PJ, Goverman JM. Pathogenic T cell cytokines in multiple sclerosis. *J Exp Med.* 2020;217:1–10.
- Parham P. The Immune System. 3rd ed. Garland Science; 2019.

35. Beyersdorf N, Kerkau T, Hünig T. CD28 co-stimulation in T-cell homeostasis: a recent perspective. *Immuno-Targets Ther.* 2015;111.
36. Howland KC, Ausubel LJ, London CA, Abbas AK. The Roles of CD28 and CD40 Ligand in T Cell Activation and Tolerance. *J Immunol.* 2000;164:4465–70.
37. Pennock ND, White JT, Cross EW, Cheney EE, Tamburini BA, Kedl RM. T cell responses: Naïve to memory and everything in between. *Am J Physiol - Adv Physiol Educ.* 2013;37:273–83.
38. Curtsinger J, Mescher M. Inflammatory Cytokines as a Third Signal for T Cell Activation. *Curr Opin Immunol.* 2010;3:333–340.
39. Romagnani S. Human Th17 cells. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:1–8.
40. Hsieh CS, Macatonia SE, Tripp CS, Wolf SE, O'Garra A, Murphy KM. Development of TH1 CD4+ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. *Science (80-).* 1993;260:547–9.
41. Pilli D, Zou A, Tea F, Dale RC, Brilot F. Expanding role of T cells in human autoimmune diseases of the central nervous system. *Front Immunol. Frontiers Media S.A.;* 2017;8.
42. Minty A, Chalon P, Derocq JM, Dumont X, Guillemot JC, Kaghad M, et al. Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune responses. *Nature.* 1993;362:248–50.
43. Kaplan MH, Schindler U, Smiley ST, Grusby MJ. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for the development of Th2 cells. *Immunity.* 1996;4:313–9.
44. Lindell DM, Berlin AA, Schaller MA, Lukacs NW. B cell antigen presentation promotes Th2 responses and immunopathology during chronic allergic lung disease. *PLoS One.* 2008;3.
45. Littman DR, Rudensky AY. Th17 and Regulatory T Cells in Mediating and Restraining Inflammation. *Cell [Internet]. Elsevier Inc.;* 2010;140:845–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.021>
46. Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human TH-17 cells requires transforming growth factor- β and induction of the nuclear receptor ROR γ t. *Nat Immunol.* 2008;9:641–9.
47. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol.* 2006;18:349–56.
48. Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R, Seon HC, Wang D, Watowich SS, et al. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. *J Biol Chem [Internet].* © 2007 ASBMB. Currently published by Elsevier Inc; originally published by American Society for Biochemistry and Molecular Biology.; 2007;282:9358–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.C600321200>
49. Jiang Q, Yang G, Xiao F, Xie J, Wang S, Lu L, et al. Role of Th22 Cells in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2021;12:1–14.
50. Baba N, Rubio M, Kenins L, Regairaz C, Woisetschlager M, Carballido JM, et al. The aryl hydrocarbon receptor (AhR) ligand VAF347 selectively acts on monocytes and naïve CD4+ Th cells to promote the development of IL-22-secreting Th cells. *Hum Immunol [Internet]. American Society for Histocompatibility and Immunogenetics;* 2012;73:795–800. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2012.05.002>
51. Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol. Nature Publishing Group;* 2009;10:857–63.
52. Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, Crellin NK, Spits H. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from TH-17, TH1 and TH2 cells. *Nat Immunol. Nature Publishing Group;* 2009;10:864–71.
53. Josefowicz S, Lu L, Rudensky A. Regulatory T Cells: Mechanisms of Differentiation and Function. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:531–564.
54. Léoturneau S, Krieg C, Pantaleo G, Boyman O. IL-2- and CD25-dependent immunoregulatory mechanisms in the homeostasis of T-cell subsets. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:758–62.
55. Dwyer CJ, Knochelmann HM, Smith AS, Wyatt MM, Rivera GOR, Arhontoulis DC, et al. Fueling cancer immunotherapy with common gamma chain cytokines. *Front Immunol.* 2019;10:1–18.
56. Attias M, Al-Aubodah T, Piccirillo CA. Mechanisms of human FoxP3+ Treg cell development and function in health and disease. *Clin Exp Immunol.* 2019;197:36–51.
57. Murúa SR, Farez ME, Quintana FJ. The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2021;17:121–39.
58. Pierson ER, Wagner CA, Goverman JM. The contribution of neutrophils to CNS autoimmunity. *Clin Immunol [Internet]. Elsevier B.V.;* 2018;189:23–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2016.06.017>
59. Ruppova K, Lim JH, Fodelianaki G, August A, Neuwirth A. Eosinophils are dispensable for development of MOG35–55-induced experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Immunol Lett. Elsevier B.V.;* 2021;239:72–6.
60. Conti P, Kempuraj D. Important role of mast cells in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord [Internet]. Elsevier;* 2016;5:77–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2015.11.005>
61. Ibrahim MZM, Reder AT, Lawand R, Takash W, Sal-louh-Khatib S. The mast cells of the multiple sclerosis brain. *J Neuroimmunol.* 1996;70:131–8.
62. Russi AE, Walker-Caulfield ME, Brown MA. Mast cell inflammasome activity in the meninges regulates EAE disease severity. *Clin Immunol [Internet]. Academic Press Inc.;* 2018 [cited 2023 Feb 8];189:14–22. Available from: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/mast-cell-inflammasome-activity-in-the-meninges-regulates-eae-dis>
63. Russi AE, Walker-Caulfield ME, Guo Y, Lucchinetti CF, Brown MA. Meningeal mast cell-T cell crosstalk regulates T cell encephalitogenicity. *J Autoimmun. Academic Press;* 2016;73:100–10.

64. Christy AL, Walker ME, Hessner MJ, Brown MA. Mast cell activation and neutrophil recruitment promotes early and robust inflammation in the meninges in EAE. *J Autoimmun.* 2013;42:50–61.
65. Costanza M, Colombo MP, Pedotti R. Mast cells in the pathogenesis of multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int J Mol Sci.* MDPI AG; 2012;13:15107–25.
66. Eken A, Yetkin MF, Vural A, Okus FZ, Erdem S, Azizoglu ZB, et al. Fingolimod alters tissue distribution and cytokine production of human and murine innate lymphoid cells. *Front Immunol.* 2019;10:1–12.
67. Romero-Suárez S, Del Rio Serrato A, Bueno RJ, Brunotte-Strecker D, Stehle C, Figueiredo CA, et al. The Central Nervous System Contains ILC1s That Differ From NK Cells in the Response to Inflammation. *Front Immunol.* Frontiers Media S.A.; 2019;10.
68. Hatfield JK, Brown MA. Group 3 innate lymphoid cells accumulate and exhibit disease-induced activation in the meninges in EAE. *Cell Immunol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;297:69–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.06.006>
69. Hao J, Liu R, Piao W, Zhou Q, Vollmer TL, Campagnolo DI, et al. Central nervous system (CNS)-resident natural killer cells suppress Th17 responses and CNS autoimmune pathology. *J Exp Med.* 2010;207:1907–21.
70. Zhang BN, Yamamura T, Kondo T, Fujiwara M, Tabira T. Regulation of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Natural Killer (NK) Cells. *J Exp Med* [Internet]. The Rockefeller University Press; 1997 [cited 2023 Feb 8];186:1677. Available from: [/pmc/articles/PMC2199138/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12076996/)
71. Singh AK, Wilson MT, Hong S, Olivares-Villagómez D, Du C, Stanic AK, et al. Natural killer T cell activation protects mice against experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med.* 2001;194:1801–11.
72. Teige A, Teige I, Lavasani S, Bockermann R, Mondoc E, Holmdahl R, et al. CD1-Dependent Regulation of Chronic Central Nervous System Inflammation in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol.* 2004;172:186–94.
73. Wo J, Zhang F, Li Z, Sun C, Zhang W, Sun G. The Role of Gamma-Delta T Cells in Diseases of the Central Nervous System. *Front Immunol.* 2020;11:1–10.
74. Odyniec A, Szczepanik M, Mycko MP, Stasiolek M, Raine CS, Selmaj KW. $\gamma\delta$ T Cells Enhance the Expression of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Promoting Antigen Presentation and IL-12 Production. *J Immunol* [Internet]. American Association of Immunologists; 2004 [cited 2023 Feb 8];173:682–94. Available from: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/173/1/682/73002/T-Cells-Enhance-the-Expression-of-Experimental>
75. Schirmer L, Rothhammer V, Hemmer B, Korn T. Enriched CD161high CCR6+ $\gamma\delta$ T Cells in the Cerebrospinal Fluid of Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* [Internet]. American Medical Association; 2013 [cited 2023 Feb 8];70:345–51. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/1485847>
76. Ludewig P, Gallizioli M, Urrea X, Behr S, Brait VH, Gelderblom M, et al. Dendritic cells in brain diseases. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. Elsevier B.V.; 2016 [cited 2023 Feb 5];3:352–67. Available from: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-4ea6b36f-a43e-325f-8b38-abaa960e7f63>
77. Isaksson M, Lundgren BA, Ahlgren KM, Kämpe O, Lobell A. Conditional DC depletion does not affect priming of encephalitogenic Th cells in EAE. *Eur J Immunol* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2023 Feb 5];42:2555–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eji.201142239>
78. Greter M, Heppner FL, Lemos MP, Odermatt BM, Gobels N, Laufer T, et al. Dendritic cells permit immune invasion of the CNS in an animal model of multiple sclerosis. *Nat Med.* 2005;11:328–34.
79. Yogeve N, Frommer F, Lukas D, Kautz-Neu K, Karam K, Ielo D, et al. Dendritic cells ameliorate autoimmunity in the CNS by controlling the homeostasis of PD-1 receptor+ regulatory T cells. *Immunity.* 2012;37:264–75.
80. Jarius S, Pellkofer H, Siebert N, Korporal-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.* Journal of Neuroinflammation; 2020;17:1–26.
81. 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* [Internet]. Brain; 2002 [cited 2023 Feb 6];125:1450–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12076996/>
82. Zhang H, Verkman AS. Eosinophil pathogenicity mechanisms and therapeutics in neuromyelitis optica. *J Clin Invest.* 2013;123:2306–16.
83. Popescu BFG, Lennon VA, Parisi JE, Howe CL, Weigand SD, Cabrera-Gómez JA, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: Nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology.* 2011;76:1229–37.
84. Wang Z, Yan Y. Immunopathogenesis in myasthenia gravis and neuromyelitis optica. *Front Immunol.* 2017;8:1–14.
85. Saadoun S, Waters P, MacDonald C, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, et al. Neutrophil protease inhibition reduces neuromyelitis optica-immunoglobulin G-induced damage in mouse brain. *Ann Neurol.* 2012;71:323–33.
86. Asavapanumas N, Ratelade J, Verkman AS. Unique neuromyelitis optica pathology produced in naïve rats by intracerebral administration of NMO-IgG. *Acta Neuropathol.* Springer Verlag; 2014;127:539–51.
87. Kong Y, Li HD, Wang D, Gao X, Yang C, Li M, et al. Group 2 innate lymphoid cells suppress the pathology of neuromyelitis optica spectrum disorder. *FASEB J.* John Wiley and Sons Inc; 2021;35.
88. Khani L, Jazayeri MH, Nedaeinia R, Bozorgmehr M, Nabavi SM, Ferns GA. The frequencies of peripheral blood CD5+CD19+ B cells, CD3–CD16+CD56+ NK,

- and CD3+CD56+ NKT cells and serum interleukin-10 in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. BioMed Central; 2022;18:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00596-5>
89. Yandamuri SS, Jiang R, Sharma A, Cotzomi E, Zografou C, Ma AK, et al. High-throughput investigation of molecular and cellular biomarkers in NMOSD. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. NLM (Medline); 2020;7.
 90. Fichtner ML, Jiang R, Bourke A, Nowak RJ, O'Connor KC. Autoimmune Pathology in Myasthenia Gravis Disease Subtypes Is Governed by Divergent Mechanisms of Immunopathology. *Front Immunol*. 2020;11.
 91. Raica M, Cimpan AM, Encică S, Scridon T, Bârsan M. Increased mast cell density and microvessel density in the thymus of patients with myasthenia gravis. *Rom J Morphol Embryol*. 2007;48:11–6.
 92. Liu R, La Cava A, Bai X-F, Jee Y, Price M, Campagnolo DI, et al. Cooperation of Invariant NKT Cells and CD4 + CD25 + T Regulatory Cells in the Prevention of Auto-immune Myasthenia . *J Immunol. The American Association of Immunologists*; 2005;175:7898–904.
 93. Keller CW, Lopez JA, Wendel EM, Ramanathan S, Gross CC, Klotz L, et al. Complement Activation Is a Prominent Feature of MOGAD. *Ann Neurol*. 2021;90:976–82.
 94. Grebenciucova E, Rezanian K. Inflammatory Disorders of the Nervous System. *Inflamm Disord Nerv Syst*. 2017;1–6.
 95. Shen D, Chu F, Lang Y, Geng Y, Zheng X, Zhu J, et al. Beneficial or harmful role of macrophages in Guillain-Barré syndrome and experimental autoimmune neuritis. *Mediators Inflamm*. Hindawi; 2018;2018.
 96. Kiefer R, Kieseier BC, Stoll G, Hartung HP. The role of macrophages in immune-mediated damage to the peripheral nervous system. *Prog Neurobiol*. 2001;64:109–27.
 97. Nyati KK, Prasad KN, Rizwan A, Verma A, Paliwal VK. TH1 and TH2 response to *Campylobacter jejuni* antigen in Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol*. 2011;68:445–52.
 98. Leblhuber F, Ehrlich D, Steiner K, Geisler S, Fuchs D, Lanser L, et al. The immunopathogenesis of alzheimer's disease is related to the composition of gut microbiota. *Nutrients*. 2021;13:1–34.
 99. Zhu B, Yin D, Zhao H, Zhang L. The immunology of Parkinson's disease. *Semin Immunopathol* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2022;44:659–72. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00947-3>
 100. Jorfi M, Park J, Hall CK, Lin CCJ, Chen M, von Maydell D, et al. Infiltrating CD8+ T cells exacerbate Alzheimer's disease pathology in a 3D human neuroimmune axis model. *Nat Neurosci*. 2023;26:1489–504.
 101. Huber AK, Giles DA, Segal BM, Irani DN. An emerging role for eotaxins in neurodegenerative disease. *Clin Immunol*. Academic Press Inc.; 2018;189:29–33.
 102. Inoue M, Yagishita S, Itoh Y, Koyano S, Amano N, Matsushita M. Eosinophilic bodies in the cerebellar cortex of Alzheimer's disease cases. *Acta Neuropathol*. 1996;92:555–61.
 103. Prasad Gabbita S, Johnson MF, Kobritz N, Eslami P, Poteshkina A, Varadarajan S, et al. Oral TNF α modulation alters neutrophil infiltration, improves cognition and diminishes tau and amyloid pathology in the 3xtgad mouse model. *PLoS One*. 2015;10:1–28.
 104. Muzio L, Viotti A, Martino G. Microglia in Neuroinflammation and Neurodegeneration: From Understanding to Therapy. *Front Neurosci*. 2021;15.
 105. Zhao M, Cribbs DH, Anderson AJ, Cummings BJ, Su JH, Wasserman AJ, et al. The induction of the TNF α death domain signaling pathway in Alzheimer's disease brain. *Neurochem Res*. 2003;28:307–18.
 106. Fu AKY, Hung KW, Yuen MYF, Zhou X, Mak DSY, Chan ICW, et al. IL-33 ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *Proc Natl Acad Sci U S A*. National Academy of Sciences; 2016;113:E2705–13.



Bölüm 2

Nöroimmünolojik Hastalıklarda Tanım ve Terminoloji

Esma ŞENGENCİ¹
Sema SALTİK²

NÖROİMMÜNOLOJİK HASTALIKLAR

Nöroimmünoloji sinir sisteminin biyolojisini, immünolojisini, kimyasını, nörolojisini, patolojisini, psikiyatrisini ve virolojisini kapsar. Nöroimmünolojik hastalıkları tedavi etmek ve önlemek için öncelikle bağışıklık ve sinir sistemi arasındaki etkileşimlerin aydınlatılması gerekir.

Nöroimmünolojide ilerlemeyi engelleyen büyük yanılgılardan biri, kan-beyin bariyerinin SSS ve bağışıklık sistemleri arasındaki iletişimi engellediği fikriydi. Günümüzde bağışıklık sistemi ve santal sinir sistemi (SSS) arasındaki iletişimde; bağışıklık sistemiyle ilişkili birçok molekülün sinir sisteminde yaygın olarak ifade edildiği ve işlevsel olduğu gibi bunun tersinin de geçerli olduğu yani bu iletişimin çift yönlü olduğu bilinmektedir.^{1,2} İmmün sistem, sinir sisteminin gelişimi boyunca nöronal göç, aksonların gelişimi, sinaps oluşumu ve sinaptik plastisite dahil olmak üzere birçok aşamada önemli roller oynar. Sinir hücrelerinin yapılanmasını düzenler. Bu etkileri, immün fonksiyonlara da sahip olan özellikle mikroglialar ve astrositler gibi beyin hücreleri, periferik dolaşımdaki hücreler ve nöronlar arasındaki karmaşık ilişki ile olur.

Nöroimmünoloji terimi ilk kez 1982 yılında PubMed'de kullanılmıştır. İlk nöroimmünoloji kongresi İtalya'da 1981 yılında gerçekleştirilmiştir. Nöroimmünoloji araştırmaları genellikle multiple skleroz (MS) üzerine odaklanmış olsa da Guillain-Barré sendromu (GBS), beyaz madde hastalıkları, psikiyatrik bozukluklar, enfeksiyonlar, travma ve bazı nörodejeneratif hastalıklarda da ki immün mekanizmalarda araştırılmıştır.

Nöroimmünolojik terimlerde ilk olarak bilinmesi gereken bağışıklık sistemi elemanlarıdır. Bağışıklık sistemi; doğal ve edinilmiş olmak üzere ikiye ayrılır. Doğal bağışıklığın hücresel elemanları lenfoid ve miyeloid kökenli hücrelerdir. Lenfoid kökenli hücreler doğal öldürücü hücreleri (natural killer= NK) de içeren doğal lenfoid hücrelerdir (innate lenfoid hücreler = ILC). Mieloid kökenli hücreler ise nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri, monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerdir. Dendritik hücreler lenfoid kaynaklı öncüllerden de gelişirler. Edinilmiş (adaptif) immün sistemin ise elemanları ise CD3+ T ve B hücreleridir. T hücreleri sitotoksik (CD8+) ve yardımcı (CD4+) T hücrelerini içerir.³

Bu bölümde çocuklarda sık görülen nöroimmünolojik hastalıklardan sırasıyla SSS ve perife-

¹ Uzm. Dr., Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., dresmasengenci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4002-785X

² Prof. Dr., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., saltiksema@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6749-5795

münomodülatör tedaviye yalnızca kısmen yanıt vermektedir.^{51,52}

Paraneoplastik Sendrom

Tümörün kendisi veya metastazı ile doğrudan ilgili olmayan, immün yanıtla bağlı olarak görülen tümörün uzak etkisidir. Bu immün yanıtın tümörden salınan hormonlar, sitokinler ve enzimlere karşı oluştuğu bildirilmektedir. Tümör çıkarılınca bulgular gerileyebilir. Klinik olarak ensefalomiyelit, limbik ensefalit, hızlı progressif serebellar sendrom, opsoklonus miyoklonus, sensoriyal nöropati, enterik nöropati, Lambert-eaton miyastenik sendrom görülebilir.⁵³

Opsoklonus miyoklonus sendromu opsoklonus (kontROLSÜZ, düzensiz ve ritmik olmayan göz hareketleri), miyoklonus, ataksi ile karakterize huzursuzluk, uyku bozukluğu gibi davranış anormalliklerinin eşlik edebildiği klinik nörolojik sendromdur. Sıklıkla nöroblastom ile birlikteliği vardır.⁵⁴

Otoimmün Astropatiler

Malignite, teratom, enfeksiyon veya belirlenemeyen bir nedenle tetiklenen meninks, beyin parankimi, spinal kord ve optik sinir tutulumu gösteren ve genellikle streoid tedavisine iyi yanıt veren santral sinir sisteminin otoimmün hastalığıdır. Temelinde GFAP spesifik sitotoksik T hücreler yer almaktadır.⁵⁵

Otoimmün Bazal Ganglia Hastalıkları

Bazal gangliyonların ön planda etkilendiği daha çok hareket bozuklukları ve nöropsikiyatrik bozukluklar ile karakterize immün aracılı bir grup hastalıktır. Bu hastalıklara örnek olarak Sydenham koresi, pandas (streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk), bazı otoimmün ensefalitler, sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid sendromu gibi sistemik otoimmün hastalıklar sayılabilir.^{56,57}

İmmün Ataksiler

İmmün aracılı mekanizmalar serebellumu etkileyerek ilerleyici ataksiye neden olabilir. Örneğin Multipl skleroziste serebellum tutulumu immün aracılı bir ataksi kliniği oluşturur. Gluten ataksisi, postenfeksiyöz serebellit, paraneoplastik sendromlar, opsoklonus-miyoklonus sendromu, anti-GAD ataksisi ve primer otoimmün serebellar ataksi gibi serebellar ataksi tiplerinde serebellum ve ilişkili yapılar otoimmünitenin asıl hedefidir.⁵⁸

Postenfeksiyöz serebellit de viral ajanlarla ilişkilendirilen ancak purkinje hücrelerini, sentrozomları, glutamat reseptörlerini, gangliozidleri, kardiyolipin ve glutamik asit dekarboksilazı hedef alan otoantikörlerin saptanması nedeniyle otoimmün mekanizmaların tetiklediği bir tür immün ataksi sendromudur.^{59,60}

KAYNAKLAR

1. Peferon L, Kipp M, van der Valk P, van Noort JM, Amor S. Oligodendrocyte-microglia cross-talk in the central nervous system. *Immunology* 2014; 141:302-13.
2. E Nutma, H Willison, G Martino, S Amor. Neuroimmunology-the past, present and future *Clin Exp Immunol*. 2019 Sep;197(3):278-293.
3. Demir BŞ, Azizoğlu ZB, Eken A. Nöroimmünolojik ve nörodegeneratif hastalıklarda immün sistem ve inflamatuvar mekanizmalar. Canpolat M, editör. Nöroimmünoloji. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.1-20.
4. Schluesener HJ, Sobel RA, Linington C, Weiner HL. A monoclonal antibody against a myelin oligodendrocyte glycoprotein induces relapses and demyelination in central nervous system autoimmune disease. *J Immunol*. 1987;139(12):4016-21.
5. C. L. de Mol, Y. Y. M. Wong, E. D. van Pelt, I. A. Ketelslegers, D. P. Bakker, M. Boon et al. Incidence and outcome of acquired demyelinating syndromes in Dutch children: update of a nationwide and prospective study. *J Neurol*. 2018;265(6):1310-9. doi: 10.1007/s00415-018-8835-6.
6. Alper G, Schor nF. Toward the definition of acute disseminated encephalitis of childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(6):637-40. doi: 10.1097/01.mop.0000136120.83277.72.
7. Mader I, Wolff M, Niemann G, Küker W. Acute haemorrhagic encephalomyelitis (AHM): MRI findings. *Neuropediatrics*. 2004;35(2):143-6. doi: 10.1055/s-2004-817906.
8. Huppke P, Rostasy K, Karenfort M, Huppke B, Seidl R, Leiz S, Reindl M, Gärtner J. Acute disseminated enceph-

- halomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients. *Mult Scler*. 2013;19(7):941. Epub 2012 Nov 5.
9. Montalban X. 2024 Revisions of the McDonald Criteria. Presented at ECTRIMS Congress; September 18-20, 2024; Copenhagen, Denmark. Scientific Session 1: New diagnostic criteria.
 10. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, Debouverie M, Brochet B, Lebrun-Frenay C, Pelletier J, Moreau T, Lubetzki C, Vermersch P, Roullet E, Magy L, Tardieu M, Suissa S, Confavreux C, Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2603.
 11. Efendi H, Ünal A, Mavioglu H, Altunrende B, İcen NK, Ergün U ve ark. Efendi H, Kuşcu DY, editörler. *Multipl Skleroz Tani ve Tedavi Kılavuzu*. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018. p.9-122.
 12. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162. Epub 2017 Dec 21.
 13. Ulrike W Kaunzner Mais Al-Kawaz, Susan A Gauthier. Defining Disease Activity and Response to Therapy in MS. *Curr Treat Options Neurol*. 2017 May;19(5):20. doi: 10.1007/s11940-017-0454-5.
 14. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 1: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet neurol*. 2005;4(5):281-8. doi: 10.1016/s1474-4422(05)70071-5.
 15. Siva A, Saip S, Altintas aA Jacob A, Keegan BM, Kantarci OH. Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory- demyelinating disease. *mult scler*. 2009;15(8):918-27. doi: 10.1177/1352458509106214
 16. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;72(9):800-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a. Erratum in: *Neurology*. 2009;72(14):1284.
 17. National multiple sclerosis society [internet]. © 2023 the national multiple sclerosis society. types of ms. available from: <https://www.nationalmssociety.org>.
 18. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 2005;62(6):865-70. doi: 10.1001/archneur.62.6.865.
 19. Andersson M, Alvarez-Cermeño 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;57(8):897-902. doi: 10.1136/jnnp.57.8.897. Erratum in: *J Neurol Neurosurg psychiatry*. 2011;82(7):826.
 20. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:726. doi: 10.3389/fimmu.2019.00726.
 21. Gisslén M, Price RW, Andreasson U, Norgren N, Nilsson S, Hagberg L, et al. plasma concentration of the neurofilament light protein (NFL) is a biomarker of CNS injury in HIV infection: a cross-sectional study. *EBio-Medicine*. 2015;3:135- 40.
 22. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gatteringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(10):577-89. doi: 10.1038/s41582-018-0058-z.)
 23. Fang B, Mckeon A, Hinson sr, kryzer tj, Pittock sj, Ak-samit Aj, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. *jAMA neurol*. 2016;73(11):1297-307. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.2549.
 24. 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;142(7):1858-75.
 25. Tatiana Abou Mrad, Kim Naja, Samia J. Khoury, Salem Hannoun. Central vein sign and paramagnetic rim sign: From radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis. *European journal of neurology*. *Eur J Neurol*. 2023 Sep;30(9):2912-2918
 26. Maggi P, Sati P, Nair G et al. Paramagnetic Rim Lesions Are Specific to Multiple Sclerosis: An International Multicenter 3T MRI Study. *Ann Neurol*. 2020;88(5):1034-42.
 27. Naismith RT, tUTLAM nt Xu J, Shepherd JB, Klawiter EC, Song SK, cROSS AH. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology*. 2009;73(1):46.
 28. James A Varley, Dimitrios Champsas, Timothy Prossor, , Omar Abdel-Mannan, Zhaleh Khaleeli. Validation of the 2023 International Diagnostic Criteria for MOGAD in a Selected Cohort of Adults and Children. *Neurology*. 2024 Jul;103(1):e209321.
 29. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al; international Panel for nmO Diagnosis. international consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *neurology*. 2015;85(2):177-89. doi: 10.1212/Wnl.0000000000001729.
 30. Balcer LJ . Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1273.
 31. Lehman SS, Lavrich JB. Pediatric optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(5):419-22. doi: 10.1097/ICU.0000000000000509.
 32. Wolf VL, Lupo PJ, Lotze TE. pediatric acute transverse myelitis overview and differential diagnosis. *j Child Neurol*. 2012;27(11):1426-36. doi: 10.1177/0883073812452916.
 33. Hajj-ali RA, Calabrese IH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *J autoimmun*. 2014;48-49:149-52. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.007.
 34. Lu JL, Sheikh KA, Wu HS, Zhang J, Jiang ZF, Cornblath DR, McKhann GM, Asbury AK, Griffin JW, Ho TW. Physiologic-pathologic correlation in Guillainé-Barré syndrome in children. *Neurology*. 2000;54(1):33.
 35. McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, Ho TW, Li CY, Jiang Z, Wu HS, Zhaori G, Liu Y, Jou LP. Acute mo-

- tor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol*. 1993;33(4):333.
36. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology*. 1993;43(10):1911.
 37. Lopez PHH, Báez BB. Gangliosides in axon stability and regeneration. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018;156:383-412. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.03.001.
 38. Ruts L, Van Koningsveld R, Van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment related fluctuations. *Neurology*. 2005;65(1):138-40. doi: 10.1212/01.wnl.0000167549.09664.b8.
 39. Brunschoten C, Jacobs BC, Van den Berg PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol*. 2019 ;18(8):784. Epub 2019 May 7.
 40. Khanna L, Agrawal C, Gourie-Devi M, Bhandari AS. Seronegative autoimmune encephalitis: A Challenge for the Neurologist. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022;25(2):280-3. doi: 10.4103/aian.aian_362_21. retraction in: *ann indian acad neurol*. 2022;25(4):786.
 41. Wright MA, Trandafir CC, Nelson GR, Hersh AO, Inman Cj, Zielinski BA. Di-agnosis and management of suspected pediatric autoimmune encephalitis: a comprehensive, multidisciplinary approach and review of literature. *J Child Neurol*. 2022;37(4):303-13. doi: 10.1177/08830738211064673.
 42. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018 Mar 01;378(9):840-851.
 43. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, Baumgartner R, Hess CW. Encephalopathy associated with hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol*. 1996;243(8):585.
 44. Hung JY, Fan WX, Meng J, Cai CQ, Li D. Immune characteristics of children with autoimmune encephalitis and the correlation with a short-term prognosis. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):94. doi: 10.1186/s13052-022-01247-0.
 45. Weinberg dH, Rizzo JF 3rd, Hayes mT, Kneeland md, Kelly jj jr. ocular myasthenia gravis: predictive value of single-fiber electromyography. *Muscle Nerve*. 1999;22(9):1222-7. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(199909)22:9<1222::aid-mus1097-4598>3.0.co;2-r.
 46. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2570.
 47. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2006;16(7):459-67. doi: 10.1016/j.nmd.2006.05.006. ///. Gilhus NE, verschuur JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1023-36. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3
 48. Wirtz pW, Smallegange TM, Wintzen AR, verschuur JJ. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104(4):359-63. doi: 10.1016/s0303-8467(02)00054-9.)
 49. Quek AM, Britton JW, McKeon A, So E, Lennon VA, Shin C, et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol*. 2012;69(5):582-93. doi: 10.1001/archneurol.2011.2985.
 50. Khalil S Husari, Divyanshu Dubey. Autoimmune Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2019 Jun 25;16(3):685-702.
 51. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: Clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):195-205. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70260-6
 52. JJ Westfall, WN Schwind, S Sran, JB Navarro, J Leonard, JA Pindrik, et al. Molecular and spatial heterogeneity of microglia in Rasmussen encephalitis. *Acta Neuropathol Commun*. 2022;10.1186/S40478-022-01472-
 53. Dalmau J, Gultekin HS, Posner JB. Paraneoplastic neurologic syndromes; pathogenesis and physiopathology. *Brain Pathol*. 1999;9(2):275.)
 54. Gök V, Per H. Opsoclonus myoclonus ataxia syndrome paraneoplastic syndromes A. Ünal E, editör. Focusing on Pediatric immunology & Neurology. 1. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2021. p.276-81.
 55. Shan F, long Y, qiu W. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a review of the literature. *Front Immunol*. 2018;9:2802. doi: 10.3389/fimmu.2018.02802.
 56. Dale RC, Brilot F. Autoimmune basal ganglia disorders. *J Child Neurol*. 2012;27(11):1470-81.
 57. Şimşek E, Yılmaz S. Otoimmün bazal ganglia hastalıkları. Canpolat M, editör. Nöroimmünoloji. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.150-8.
 58. Mitoma H, Adhikari K, Aeschlimann D, Chattopadhyay P, Hadjivassiliou M, Hampe CS, et al. Consensus paper: neuroimmune mechanisms of cerebellar ataxias. *Cerebellum*. 2016;15(2):213-32. doi: 10.1007/s12311-015-0664-x.
 59. Connolly AM, Dodson WE, Prenskey AL, Rust RS. Course and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann Neurol*. 1994;35(6):673.)
 60. Takashi Shiihara, Mitsuhiko Kato, Akihiro Konno, Yukihiro Takahashi, Kiyoshi Hayasaka. Acute cerebellar ataxia and consecutive cerebellitis produced by glutamate receptor delta2 autoantibody. *Brain Dev*. 2007 May;29(4):254-6.



Bölüm 3

Akut Demiyelizan Sendrom ve Ayırıcı Tanısı

Emre KAAAN¹

Mehmet CANPOLAT²

KAZANILMIŞ DEMİYELİZAN SENDROM

Kazanılmış Demiyelinizan Sendrom (KDS), diğer bir adıyla Akut Demiyelinizan Sendrom (ADS), immün aracılı, inflamatuvar ve otoimmün özellikler gösteren; akut ya da subakut süreçte klinik bulgularla ortaya çıkan, santral sinir sisteminin (SSS) çeşitli inflamatuvar demiyelinizan hastalıklarını kapsayan geniş bir terimdir. Bu hastalıklar, genellikle steroid tedavisine yanıt vermekle birlikte, verebilecekleri potansiyel nörolojik hasarlar açısından birbirlerinden önemli derecede farklılık gösterir. Yanlış tedavi uygulaması, yalnızca belirli bir KDS üzerinde etkisiz kalmakla kalmaz, hastalığın şiddetlenmesine de yol açabilir. Bu nedenle doğru tanı ve uygun tedavi yöntemlerinin belirlenmesi büyük önem taşır.¹⁻³

Kazanılmış demiyelinizan sendromlar, inflamasyonun yayılımına göre monofokal veya multifokal olarak sınıflandırılır. Ayrıca, klinik seyirlerine bağlı olarak monofazik (örneğin, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) ve klinik izole sendrom (KİS)) ya da multifazik (örneğin, multipl skleroz (MS), multifazik dissemine ensefalomyelit (MDEM), miyelin oligodendrosit

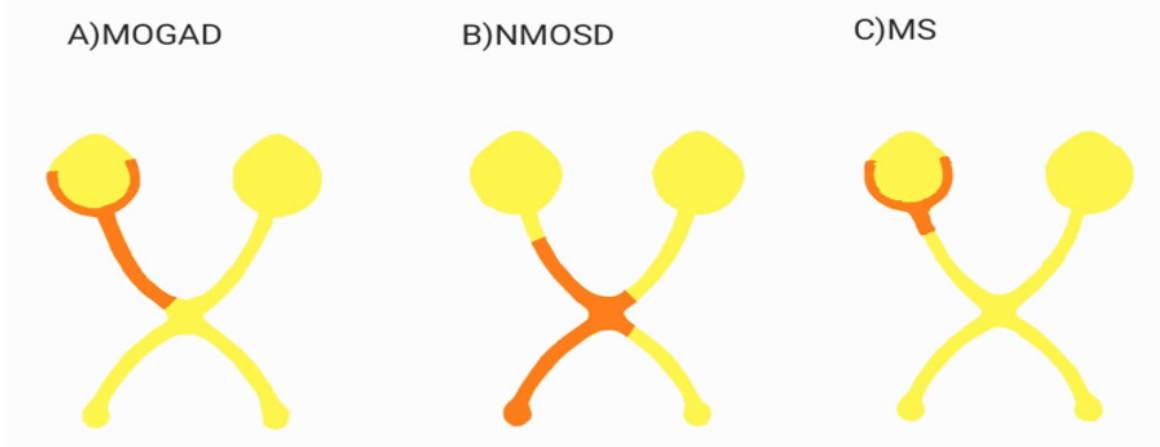
glikoprotein antikor (MOG-Ak) ilişkili hastalık (MOGAD) ve aquaporin-4 antikor (AQP4-Ak) ilişkili nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (AQP4-NMOSD)) olabilir. Çocuklarda bu sendromların seyrinin öngörülmesi zor olduğundan, ilk atak potansiyel bir kronik hastalığın başlangıcı olabilir. Bu nedenle, pediatrik popülasyondaki tüm vakalar standart bir değerlendirme ile incelenmeli ve sürekli klinik ve radyolojik takibe alınmalıdır. Ayrıca KDS tanısı doğrulanmadan önce, romatolojik hastalıklardan enfeksiyöz patojenlere kadar geniş bir yelpazede tüm taklitçi durumların dışlanması da başka bir önemli sorundur.¹⁻⁴ Bu nedenle ayırıcı tanı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Ayırıcı Tanı

Kazanılmış Demiyelinizan Sendrom, nöroimmünolojik hastalıkların başlangıcının ortak bir ifadesi olabileceği gibi, çeşitli diğer hastalıkların bir bileşeni ya da ilk klinik prezentasyonu da örtüşebilir. Bu durum, klinisyeni tanı, tedavi ve takip süreçlerinde zorlamakta ve bu hastalıkların ayırıcı tanıda her zaman akılda tutulmasını gerektirmektedir. KDS'yi taklit eden durumların

¹ Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD, dr.emrekaan@hotmail.com, ORCID iD:0000-0002-4910-421X

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD, drmehmetcanpolat@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-2197-8433



Şekil 1. Kazanılmış demiyelinizan sendrom ayırıcı tanısında optik sinir tutulumları.¹⁴¹ Hasar görmüş optik sinir/traktus turuncu ile gölgelendirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Solmaz İ. Akut demiyelinizan sendrom ve ayırıcı tanısı. In: Canpolat M, editor. Nöroimmünoloji 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p. 25-30.
2. Duignan SM, Hemingway CA. Paediatric acquired demyelinating syndromes. Paediatrics and Child Health. 2019;29(11):468-75. doi:10.1016/j.paed.2019.07.010
3. Narula S, Banwell B. Pediatric Demyelination. Continuum (Minneapolis, Minn.). 2016;22(3):897-915. doi:10.1212/CON.0000000000000326.
4. O'Mahony J, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick AD, Marrie RA, Banwell B, et al. Masquerades of acquired demyelination in children: experiences of a national demyelinating disease program. J Child Neurol. 2013;28(2):184-197. doi:10.1177/0883073812443006
5. Benseler S, Pohl D. Childhood central nervous system vasculitis. Handb Clin Neurol. 2013;112:1065-78. doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00024-6. PMID: 23622312.
6. Yaari R, Anselm IA, Szer IS, Malicki DM, Nespeca MP, Gleeson JG. Childhood primary angiitis of the central nervous system: two biopsy-proven cases. J Pediatr. 2004 Nov;145(5):693-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.06.076. PMID: 15520782.
7. Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, Schneider R, Tyrrell PN, Aviv RI, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease. Arthritis Rheum. 2005 Jul;52(7):2159-67. doi: 10.1002/art.21144. PMID: 15986347.
8. Hung SC, Guimaraes C. Imaging of Childhood Cerebral Vasculitis. Neuroimaging Clin N Am. 2024 Feb;34(1):149-166. doi: 10.1016/j.nic.2023.07.005. Epub 2023 Oct 8. PMID: 37951700.
9. Twilt M, Benseler SM. CNS vasculitis in children. Mult Scler Relat Disord. 2013 Jul;2(3):162-71. doi: 10.1016/j.msard.2012.11.002. Epub 2013 Jan 10. PMID: 25877722.
10. Soybilgic A. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus in Children. Pediatr Ann. 2015 Jun;44(6). doi: 10.3928/00904481-20150611-11. PMID: 26114371.
11. Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. Lupus. 2007;16(8):564-71. doi: 10.1177/0961203307078971. PMID: 17711889.
12. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. Neurol Clin. 2010 Feb;28(1):61-73. doi: 10.1016/j.ncl.2009.09.004. PMID: 19932376; PMCID: PMC2981505.
13. Harel L, Sandborg C, Lee T, von Scheven E. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol. 2006 Sep;33(9):1873-7. PMID: 16845706.
14. Yu HH, Lee JH, Wang LC, Yang YH, Chiang BL. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. Lupus. 2006;15(10):651-7. doi: 10.1177/0961203306070990. Erratum in: Lupus. 2007;16(3):232. PMID: 17120591.
15. Olfat MO, Al-Mayouf SM, Muzaffer MA. Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2004 Oct;23(5):395-9. doi: 10.1007/s10067-004-0898-3. Epub 2004 Jul 23. PMID: 15278752.
16. Pozzato M, Dilella R, Rogani G, Beretta G, Torreggiani S, Lanni S, et al. Can early-onset acquired demyelinating syndrome (ADS) hide pediatric Behçet's disease? A case report. Front Pediatr. 2023 Jun 23;11:1175584. doi: 10.3389/fped.2023.1175584. PMID: 37425262; PMCID: PMC10327559.
17. Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, et al.; PEDBD group. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. Ann Rheum Dis. 2016 Jun;75(6):958-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208491. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26698843.

18. Gallizzi R, Pidone C, Cantarini L, Finetti M, Cattalini M, Filocamo G, et al. A national cohort study on pediatric Behçet's disease: cross-sectional data from an Italian registry. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Dec 21;15(1):84. doi: 10.1186/s12969-017-0213-x. Erratum in: *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 Apr 23;16(1):29. doi: 10.1186/s12969-018-0241-1. PMID: 29268757; PMCID: PMC5740899.
19. Koné-Paut I. Behçet's disease in children, an overview. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Feb 18;14(1):10. doi: 10.1186/s12969-016-0070-z. PMID: 26887984; PMCID: PMC4758175.
20. Mora P, Menozzi C, Orsoni JG, Rubino P, Ruffini L, Carta A. Neuro-Behçet's disease in childhood: a focus on the neuro-ophthalmological features. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Jan 29;8:18. doi: 10.1186/1750-1172-8-18. PMID: 23360593; PMCID: PMC3567996.
21. Topcuoglu OM, Topcuoglu ED, Altay CM, Genc S. Imaging pearls of pediatric Behçet's disease. *Eur J Radiol*. 2017 Sep;94:115-124. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.06.016. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28712694.
22. Baumann RJ, Robertson WC Jr. Neurosarcoid presents differently in children than in adults. *Pediatrics*. 2003 Dec;112(6 Pt 1). doi: 10.1542/peds.112.6.e480. PMID: 14654650.
23. Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol*. 2001 May;248(5):363-72. doi: 10.1007/s004150170175. PMID: 11437156.
24. Rao R, Dimitriades VR, Weimer M, Sandlin C. Neurosarcoidosis in Pediatric Patients: A Case Report and Review of Isolated and Systemic Neurosarcoidosis. *Pediatr Neurol*. 2016 Oct;63:45-52. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.05.018. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27524272
25. Lury KM, Smith JK, Matheus MG, Castillo M. Neurosarcoidosis--review of imaging findings. *Semin Roentgenol*. 2004 Oct;39(4):495-504. doi: 10.1016/j.ro.2004.06.006. PMID: 15526533.
26. Ratai EM, Caruso P, Eichler F. Advances in MR Imaging of Leukodystrophies. *InTech*. 2012. doi: 10.5772/25151.
27. Weidauer S, Nichtweiss M, Hattingen E. Differential diagnosis of white matter lesions: Nonvascular causes-Part II. *Clin Neuroradiol*. 2014 Jun;24(2):93-110. doi: 10.1007/s00062-013-0267-1. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24519493.
28. Macaron G, Samaan S, Cohen JA, Nadjar Y. Genetic findings in adolescent and adult-onset leukodystrophies with hypomyelinating features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jul;90(7):836-838. doi: 10.1136/jnnp-2018-319214. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30389777.
29. Harris MO, Walsh LE, Hattab EM, Golomb MR. Is it ADEM, POLG, or both? *Arch Neurol*. 2010 Apr;67(4):493-6. doi: 10.1001/archneurol.2010.36. PMID: 20385918.
30. Della Marina A, Bertolini A, Wegener-Panzer A, Flo-tats-Bastardas M, Reinhardt T, El Naggar I, et al. Mitochondrial diseases mimicking autoimmune diseases of the CNS and good response to steroids initially. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022 Nov;41:27-35. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.09.003. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36162141.
31. Ortigoza-Escobar JD, Alfidhel M, Molero-Luis M, Darin N, Spiegel R, de Coo IF, et al.; Thiamine Deficiency Study Group. Thiamine deficiency in childhood with attention to genetic causes: Survival and outcome predictors. *Ann Neurol*. 2017 Sep;82(3):317-330. doi: 10.1002/ana.24998. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28856750.
32. Wu X, Wu W, Pan W, Wu L, Liu K, Zhang HL. Acute necrotizing encephalopathy: an underrecognized clinicoradiologic disorder. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:792578. doi: 10.1155/2015/792578. Epub 2015 Mar 22. PMID: 25873770; PMCID: PMC4385702.
33. Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev*. 1997 Mar;19(2):81-92. doi: 10.1016/s0387-7604(96)00063-0. PMID: 9105653.
34. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, Fingerle V, Huppertz HI, Hunfeld KP, et al.; Consensus group. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology - Lyme neuroborreliosis. *Ger Med Sci*. 2020 Feb 27;18. doi: 10.3205/000279. PMID: 32341686; PMCID: PMC7174852.
35. Södermark L, Sigurdsson V, Näs W, Wall P, Trollfors B. Neuroborreliosis in Swedish Children: A Population-based Study on Incidence and Clinical Characteristics. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Nov;36(11):1052-1056. doi: 10.1097/INF.0000000000001653. PMID: 28654563.
36. Hansen K, Crone C, Kristoferitsch W. Lyme neuroborreliosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:559-75. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00032-1. PMID: 23931802.
37. Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernérudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: a prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Dec;27(12):1089-94. doi: 10.1097/INF.0b013e31817fd423. PMID: 19008771.
38. Baumann M, Birnbacher R, Koch J, Strobl R, Rostásy K. Uncommon manifestations of neuroborreliosis in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010 May;14(3):274-7. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.08.003. Epub 2009 Sep 12. PMID: 19748808.
39. Krawczuk K, Czupryna P, Pancewicz S, Oldak E, Król M, Moniuszko-Malinowska A. Comparison of Neuroborreliosis Between Children and Adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Jan;39(1):7-11. doi: 10.1097/INF.0000000000002493. PMID: 31815836.
40. Kan L, Sood SK, Maytal J. Pseudotumor cerebri in Lyme disease: a case report and literature review. *Pediatr Neurol*. 1998 May;18(5):439-41. doi: 10.1016/s0887-8994(97)00215-4. PMID: 9650688.
41. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain*. 1958 Mar;81(1):93-111. doi: 10.1093/brain/81.1.93. PMID: 13523006.
42. Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 1961 Oct 26;265:815-23. doi: 10.1056/NEJM196110262651701. PMID: 14038684.

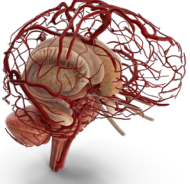
43. Marshall LJ, Major EO. Molecular regulation of JC virus tropism: insights into potential therapeutic targets for progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010 Sep;5(3):404-17. doi: 10.1007/s11481-010-9203-1. Epub 2010 Apr 17. PMID: 20401541; PMCID: PMC3201779.
44. Berger JR, Houff S. Progressive multifocal leukoencephalopathy: lessons from AIDS and natalizumab. *Neurol Res*. 2006 Apr;28(3):299-305. doi: 10.1179/016164106X98198. PMID: 16687057
45. Ferenczy MW, Marshall LJ, Nelson CD, Atwood WJ, Nath A, Khalili K, et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Jul;25(3):471-506. doi: 10.1128/CMR.05031-11. PMID: 22763635; PMCID: PMC3416490.
46. Trottestam H, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al.; Histiocyte Society. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood*. 2011 Oct 27;118(17):4577-84. doi: 10.1182/blood-2011-06-356261. Epub 2011 Sep 6. PMID: 21900192; PMCID: PMC3208276.
47. Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1997 Feb 1;89(3):794-800. PMID: 9028310.
48. Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, de Saint Basile G, Caridade G, Moshous D, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology*. 2012 Apr 10;78(15):1150-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824f800a. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22422896.
49. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Jan;16(1 Suppl). doi: 10.1016/j.bbmt.2009.11.014. Epub 2009 Nov 22. PMID: 19932759.
50. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4041-52. doi: 10.1182/blood-2011-03-278127. Epub 2011 Aug 9. PMID: 21828139; PMCID: PMC3204727.
51. Jovanovic A, Kuzmanovic M, Kravljanc R, Micic D, Jovic M, Gazikalovic S, Pasic S. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience. *Pediatr Neurol*. 2014 Mar;50(3):233-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.014. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24332871.
52. Henter JL, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr*. 1997 Mar;130(3):358-65. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70196-3. PMID: 9063409.
53. Rostasy K, Bajer-Kornek B, Venkateswaran S, Hemingway C, Tardieu M. Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2). doi: 10.1212/WNL.0000000000002878. PMID: 27572858.
54. Abula O, Weitzman S, Blay JY, O'Neill BP, Abrey LE, Neuwelt E, et al. Primary CNS lymphoma in children and adolescents: a descriptive analysis from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG). *Clin Cancer Res*. 2011 Jan 15;17(2):346-52. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1161. Epub 2011 Jan 11. PMID: 21224370; PMCID: PMC4058714.
55. Alper G. Acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol*. 2012 Nov;27(11):1408-25. doi: 10.1177/0883073812455104. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22914374.
56. Santoro JD, Chitnis T. Diagnostic Considerations in Acute Disseminated Encephalomyelitis and the Interface with MOG Antibody. *Neuropediatrics*. 2019 Oct;50(5):273-279. doi: 10.1055/s-0039-1693152. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31340401; PMCID: PMC7117081.
57. Filippi M, Rocca MA. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *White Matter Diseases*. 2020 Feb 12:109-25. doi: 10.1007/978-3-030-38621-4_5. PMCID: PMC7121338.
58. Steiner I, Kennedy PG. Acute disseminated encephalomyelitis: current knowledge and open questions. *J Neurovirol*. 2015 Oct;21(5):473-9. doi: 10.1007/s13365-015-0353-z. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26037112; PMCID: PMC7095407.
59. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000 Dec;123 Pt 12:2407-22. doi: 10.1093/brain/123.12.2407. PMID: 11099444.
60. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology*. 2001 May 22;56(10):1308-12. doi: 10.1212/wnl.56.10.1308. PMID: 11376179.
61. Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*. 2002 Oct 22;59(8):1224-31. doi: 10.1212/wnl.59.8.1224. PMID: 12391351.
62. Wingerchuk DM. Postinfectious encephalomyelitis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2003 May;3(3):256-64. doi: 10.1007/s11910-003-0086-x. PMID: 12691631.
63. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al.; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013 Sep;19(10):1261-7. doi: 10.1177/1352458513484547. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23572237.
64. 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;86(3):265-72. doi: 10.1136/jnnp-2014-308346. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25121570.

65. Dale RC, Tantsis EM, Merheb V, Kumaran RY, Sinmaz N, Pathmanandavel K, et al. Antibodies to MOG have a demyelination phenotype and affect oligodendrocyte cytoskeleton. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2014 May 22;1(1). doi: 10.1212/NXI.0000000000000012. PMID: 25340056; PMCID: PMC4202678.
66. Chen Q, Zhao G, Huang Y, Li Z, Sun X, Lu P, et al. Clinical Characteristics of Pediatric Optic Neuritis With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Seropositive: A Cohort Study. *Pediatr Neurol*. 2018 Jun;83:42-49. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.003. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29778487.
67. Narayan RN, McCreary M, Conger D, Wang C, Greenberg BM. Unique characteristics of optical coherence tomography (OCT) results and visual acuity testing in myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody positive pediatric patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Feb;28:86-90. doi: 10.1016/j.msard.2018.11.026. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30576847.
68. Song H, Zhou H, Yang M, Tan S, Wang J, Xu Q, et al. Clinical characteristics and prognosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-seropositive paediatric optic neuritis in China. *Br J Ophthalmol*. 2019 Jun;103(6):831-836. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312399. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30049802.
69. Eyre M, Hameed A, Wright S, Brownlee W, Ciccarelli O, Bowman R, et al. Retinal nerve fibre layer thinning is associated with worse visual outcome after optic neuritis in children with a relapsing demyelinating syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Dec;60(12):1244-1250. doi: 10.1111/dmcn.13757. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29637998.
70. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, Nguyen TK, Merheb V, Fung VSC, et al.; Australasian and New Zealand MOG Study Group. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Feb;89(2):127-137. doi: 10.1136/jnnp-2017-316880. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29142145; PMCID: PMC5800335.
71. Lock JH, Newman NJ, Bioussé V, Peragallo JH. Update on pediatric optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019 Nov;30(6):418-425. doi: 10.1097/ICU.0000000000000607. PMID: 31433309; PMCID: PMC8796206.
72. 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. *Mult Scler*. 2016 Apr;22(4):470-82. doi: 10.1177/1352458515593406. Epub 2015 Jul 10. PMID: 26163068.
73. Wendel EM, Baumann M, Barisic N, Blaschek A, Coelho de Oliveira Koch E, Della Marina A, et al. High association of MOG-IgG antibodies in children with bilateral optic neuritis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Jul;27:86-93. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.04.002. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32327391.
74. Chen JJ, Bhatti MT. Clinical phenotype, radiological features, and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G (MOG-IgG) optic neuritis. *Curr Opin Neurol*. 2020 Feb;33(1):47-54. doi: 10.1097/WCO.0000000000000766. PMID: 31743235.
75. Song H, Zhou H, Yang M, Xu Q, Sun M, Wei S. Clinical characteristics and outcomes of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-seropositive optic neuritis in varying age groups: A cohort study in China. *J Neurol Sci*. 2019 May 15;400:83-89. doi: 10.1016/j.jns.2019.03.014. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30904690.
76. Baumann M, Bartels F, Finke C, Adamsbaum C, Hachohen Y, Rostásy K; E.U. paediatric MOG consortium. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 2 - Neuroimaging features of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Nov;29:14-21. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.10.002. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33158737.
77. Dubey D, Pittcock 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):301-309. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4053. PMID: 30575890; PMCID: PMC6440233.
78. Hennes EM, Baumann M, Schanda K, Anlar B, Bajer-Kornek B, Blaschek A, et al.; BIOMARKER Study Group. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology*. 2017 Aug 29;89(9):900-908. doi: 10.1212/WNL.00000000000004312. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28768844.
79. Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernández E, Sepulveda M, Ruiz-Garcia R, Muñoz-Batista M, et al.; Spanish Pediatric anti-MOG Study Group. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2020 Mar;19(3):234-246. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30488-0. Epub 2020 Feb 10. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2020 Apr;19(4). doi: 10.1016/S1474-4422(20)30074-0. PMID: 32057303.
80. Baumann M, Grams A, Djurdjevic T, Wendel EM, Lechner C, Behring B, et al. MRI of the first event in pediatric acquired demyelinating syndromes with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol*. 2018 Apr;265(4):845-855. doi: 10.1007/s00415-018-8781-3. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29423614.
81. Konuskan B, Yildirim M, Gocmen R, Okur TD, Polat I, Kilic H, et al. Retrospective analysis of children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-related disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Nov;26:1-7. doi: 10.1016/j.msard.2018.07.022. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30212767.
82. Reindl M, Schanda K, Woodhall M, Tea F, Ramanathan S, Sagen J, et al. International multicenter examination of MOG antibody assays. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Feb 5;7(2). doi: 10.1212/NXI.0000000000000674. Erratum in: *Neurol Neuroim-*

- munol Neuroinflamm. 2020 Mar 20;7(3). doi: 10.1212/NXI.0000000000000718. PMID: 32024795
83. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol*. 2019 Feb;15(2):89-102. doi: 10.1038/s41582-018-0112-x. PMID: 30559466.
 84. Tea F, Lopez JA, Ramanathan S, Merheb V, Lee FXZ, Zou A, et al.; Australasian and New Zealand MOG Study Group. Characterization of the human myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody response in demyelination. *Acta Neuropathol Commun*. 2019 Sep 3;7(1):145. doi: 10.1186/s40478-019-0786-3. PMID: 31481127; PMCID: PMC6724269.
 85. 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. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 May 1;7(4). doi: 10.1212/NXI.0000000000000731. PMID: 32358225; PMCID: PMC7217659.
 86. Gastaldi M, Scaranzin S, Jarius S, Wildeman B, Zardini E, Mallucci G, et al. Cell-based assays for the detection of MOG antibodies: a comparative study. *J Neurol*. 2020 Dec;267(12):3555-3564. doi: 10.1007/s00415-020-10024-0. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32623596.
 87. 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. doi: 10.1016/j.neuint.2018.10.016. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30365980.
 88. Waters PJ, Komorowski L, Woodhall M, Lederer S, Majed M, Fryer J, et al. A multicenter comparison of MOG-IgG cell-based assays. *Neurology*. 2019 Mar 12;92(11): PMC6511109.
 89. 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). doi: 10.1212/WNL.00000000000008479. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31645473.
 90. Kwon YN, Kim B, Kim JS, Mo H, Choi K, Oh SI, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Immunoglobulin G in the CSF: Clinical Implication of Testing and Association With Disability. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Oct 28;9(1). doi: 10.1212/NXI.0000000000001095. PMID: 34711644; PMCID: PMC8554713.
 91. Pace S, Orrell M, Woodhall M, Palace J, Leite MI, Irani SR, Waters P, Handel AE. Frequency of MOG-IgG in cerebrospinal fluid versus serum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Mar;93(3):334-335. doi: 10.1136/jnnp-2021-326779. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34261747; PMCID: PMC8862025.
 92. Waters P, Fadda G, Woodhall M, O'Mahony J, Brown RA, Castro DA, et al.; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children With Demyelinating Syndromes. *JAMA Neurol*. 2020 Jan 1;77(1):82-93. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2940. PMID: 31545352; PMCID: PMC6763982.
 93. 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*. 2020 Dec 28. doi: 10.1136/jnnp-2020-325121. Epub ahead of print. PMID: 33372052; PMCID: PMC8592388.
 94. Lopez-Chiriboga AS, Sechi E, Buciu 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):1575-1577. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3115. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2021 Jun 1;78(6):765. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0783. PMID: 32865549; PMCID: PMC7489431.
 95. Jarius S, Pellkofer H, Siebert N, Korporal-Kuhnke M, Hümmert MW, Ringelstein M, et al.; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). 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 Sep 3;17(1):261. doi: 10.1186/s12974-020-01824-2. PMID: 32883348; PMCID: PMC7470615.
 96. Hacohen Y, Absoud M, Deiva K, Hemingway C, Nytrova P, Woodhall M, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies are associated with a non-MS course in children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Mar 12;2(2). doi: 10.1212/NXI.0000000000000081. PMID: 25798445; PMCID: PMC4360800.
 97. 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):268-282. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00431-8. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36706773.
 98. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al.; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26092914; PMCID: PMC4515040.
 99. Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Feb;1366(1):20-39. doi: 10.1111/nyas.12794. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26096370; PMCID: PMC4675706.
 100. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007 Sep;6(9):805-15. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70216-8. PMID: 17706564.
 101. Tenembaum S, Chitnis T, Nakashima I, Collongues N, McKeon A, Levy M, Rostasy K. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2). doi: 10.1212/WNL.0000000000002824. PMID: 27572863.

102. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc.* 2017 Apr;92(4):663-679. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014. PMID: 28385199.
103. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, et al.; Guthy-Jackson Charitable Foundation NMO International Clinical Consortium & Biorepository. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology.* 2015 Mar 17;84(11):1165-73. doi: 10.1212/WNL.0000000000001367. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25695963; PMCID: PMC4371410.
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. doi: 10.1038/s41572-020-0214-9. PMID: 33093467.
105. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol.* 2010 Aug;17(8):1019-32. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20528913.
106. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2006 Mar;63(3):390-6. doi: 10.1001/archneur.63.3.390. PMID: 16533966.
107. Chan KH, Tse CT, Chung CP, Lee RL, Kwan JS, Ho PW, et al. Brain involvement in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Arch Neurol.* 2011 Nov;68(11):1432-9. doi: 10.1001/archneurol.2011.249. PMID: 22084126.
108. Cabrera-Gómez JA, Quevedo-Sotolongo L, González-Quevedo A, Lima S, Real-González Y, Cristófol-Corominas M, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in relapsing neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2007 Mar;13(2):186-92. doi: 10.1177/1352458506070725. Epub 2007 Jan 29. PMID: 17439883.
109. Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, Küker W, Luppe S, Leite MI, et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology.* 2013 Apr 2;80(14):1330-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182887957. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23486868; PMCID: PMC3656462.
110. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999 Sep 22;53(5):1107-14. doi: 10.1212/wnl.53.5.1107. PMID: 10496275.
111. Scott TF, Frohman EM, De Seze J, Gronseth GS, Weinshenker BG; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011 Dec 13;77(24):2128-34. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823dc535. Epub 2011 Dec 7. PMID: 22156988.
112. 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):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.
113. Zhang H, Verkman AS. Longitudinally extensive NMO spinal cord pathology produced by passive transfer of NMO-IgG in mice lacking complement inhibitor CD59. *J Autoimmun.* 2014 Sep;53:67-77. doi: 10.1016/j.jaut.2014.02.011. Epub 2014 Mar 31. PMID: 24698947; PMCID: PMC4162764.
114. Waters PJ, Pittock SJ, Bennett JL, Jarius S, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2014 Oct;5(3):290-303. doi: 10.1111/cen3.12107. Epub 2014 Apr 22. PMID: 27840658; PMCID: PMC5102503.
115. Absoud M, Greenberg BM, Lim M, Lotze T, Thomas T, Deiva K. Pediatric transverse myelitis. *Neurology.* 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2). doi: 10.1212/WNL.0000000000002820. PMID 27572861.
116. Wolf VL, Lupo PJ, Lotze TE. Pediatric acute transverse myelitis overview and differential diagnosis. *J Child Neurol.* 2012 Nov;27(11):1426-36. doi: 10.1177/0883073812452916. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22914370.
117. Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, Salorio CF, Trovato M, Kerr DA. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. *Neurology.* 2007 May 1;68(18):1474-80. doi: 10.1212/01.wnl.0000260609.11357.6f. PMID: 17470749.
118. Thomas T, Branson HM, Verhey LH, Shroff M, Stephens D, Magalhaes S, et al. The demographic, clinical, and magnetic resonance imaging (MRI) features of transverse myelitis in children. *J Child Neurol.* 2012 Jan;27(1):11-21. doi: 10.1177/0883073811420495. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21968984.
119. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Mic-turition disturbance in acute transverse myelitis. *Spinal Cord.* 1996 Aug;34(8):481-5. doi: 10.1038/sc.1996.82. PMID: 8856855.
120. Maynard FM Jr, Bracken MB, Creasey G, Ditunno JF Jr, Donovan WH, Ducker TB, et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord.* 1997 May;35(5):266-74. doi: 10.1038/sj.sc.3100432. PMID: 9160449.
121. Deiva K, Absoud M, Hemingway C, Hernandez Y, Husson B, Maurey H, et al.; United Kingdom Childhood Inflammatory Demyelination (UK-CID) Study and French Kidbiosep Study. Acute idiopathic transverse myelitis in children: early predictors of relapse and disability. *Neurology.* 2015 Jan 27;84(4):341-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001179. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25540303.
122. Alper G, Petropoulou KA, Fitz CR, Kim Y. Idiopathic acute transverse myelitis in children: an analysis and discussion of MRI findings. *Mult Scler.* 2011 Jan;17(1):74-80. doi: 10.1177/1352458510381393. Epub 2010 Sep 21. PMID: 20858691; PMCID: PMC3022414.
123. De Goede CG, Holmes EM, Pike MG. Acquired transverse myelopathy in children in the United Kingdom--a 2 year prospective study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010

- Nov;14(6):479-87. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.12.002. Epub 2010 Jan 25. PMID: 20089428.
124. Yiu EM, Kornberg AJ, Ryan MM, Coleman LT, Mackay MT. Acute transverse myelitis and acute disseminated encephalomyelitis in childhood: spectrum or separate entities? *J Child Neurol.* 2009 Mar;24(3):287-96. doi: 10.1177/0883073808323522. PMID: 19258287.
 125. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology.* 2002 Aug 27;59(4):499-505. doi: 10.1212/wnl.59.4.499. PMID: 12236201.
 126. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadowsnik D; University of British Columbia MS Clinic Neurologists. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology.* 2002 Oct 8;59(7):1006-10. doi: 10.1212/wnl.59.7.1006. PMID: 12370453.
 127. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al.; Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007 Jun 21;356(25):2603-13. doi: 10.1056/NEJMoa067597. PMID: 17582070.
 128. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009 Jan;66(1):54-9. doi: 10.1001/archneurol.2008.505. PMID: 19139299.
 129. Waldman A, Ness J, Pohl D, Simone IL, Anlar B, Amato MP, et al. Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. *Neurology.* 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2). doi: 10.1212/WNL.0000000000003028. PMID: 27572865; PMCID: PMC10688072.
 130. 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 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366. PMID: 21387374; PMCID: PMC3084507.
 131. Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H, Friede T, Gärtner J, Huppke P. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur J Neurol.* 2014 Mar;21(3):441-6. doi: 10.1111/ene.12327. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24330201.
 132. Yeh EA, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Ramasamy DP, Willis L, Cox JL, Zivadinov R. Magnetic resonance imaging characteristics of children and adults with paediatric-onset multiple sclerosis. *Brain.* 2009 Dec;132(Pt 12):3392-400. doi: 10.1093/brain/awp278. PMID: 19892770.
 133. Jurkiewicz E, Kotulska K. Neuroimaging of multiple sclerosis in children. *Neurol Neurochir Pol.* 2011 Mar-Apr;45(2):152-60. Polish. doi: 10.1016/s0028-3843(14)60027-x. PMID: 21574120.
 134. Dębska J, Kotulska-Józwiak K, Pawliszak P, Bilska M, Chmielewski D, Puzio I, Jurkiewicz E. Spinal cord lesions in children and adolescents with multiple sclerosis - Magnetic resonance imaging. *Neurol Neurochir Pol.* 2017 Jan-Feb;51(1):77-81. doi: 10.1016/j.pjnns.2016.11.008. Epub 2016 Dec 14. PMID: 28038775.
 135. Bar-Or A, Hintzen RQ, Dale RC, Rostasy K, Brück W, Chitnis T. Immunopathophysiology of pediatric CNS inflammatory demyelinating diseases. *Neurology.* 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2). doi: 10.1212/WNL.0000000000002821. PMID: 27572856.
 136. Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, Pröbstel AK, Aktas O, Alexopoulos H, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol.* 2021 Sep;20(9):762-772. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00218-0. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021 Oct;20(10). doi: 10.1016/S1474-4422(21)00290-8. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2022 Jan;21(1). doi: 10.1016/S1474-4422(21)00433-6. PMID: 344184
 137. Boesen MS, Langkilde AR, Ilginiene J, Magyari M, Blinkenberg M. Oligoclonal bands, age 11-17 years, occipital lesion, and female sex differentiate pediatric multiple sclerosis from acute disseminated encephalomyelitis: A nationwide cohort study. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Oct;66:104008. doi: 10.1016/j.msard.2022.104008. Epub 2022 Jul 3. PMID: 35863128.
 138. Boesen MS, Born AP, Jensen PEH, Sellebjerg F, Blinkenberg M, Lydolph MC, et al. Diagnostic Value of Oligoclonal Bands in Children: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Pediatr Neurol.* 2019 Aug;97:56-63. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.002. Epub 2019 Mar 13. PMID: 31060768.
 139. Montalban X, Lebrun-Frenay C, Oh J, Arrambide G, Moccia M, Amato MP, et al. 2024 revisions of the McDonald criteria. Presented at: European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 2024 Sep; København, Denmark.
 140. Fadda G, Armangue T, Hacohen Y, Chitnis T, Banwell B. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurol.* 2021 Feb;20(2):136-149. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30432-4. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33484648.
 141. Saini, L., & Sondhi, V. (2021). CNS autoimmunity in children: An unwanted wrinkle in a smooth narrative. *Medical Journal Armed Forces India*, 77(2), 138-146. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.03.005>



Bölüm 4

Radyolojik İzole Sendrom

Gül Demet KAYA ÖZÇORA¹

GİRİŞ

Radyolojik izole sendrom (RİS) ; beyin ve /veya medulla spinalis magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) demiyelinizan bir hastalığın morfolojisi ve yerleşimi açısından karakteristik olan ve rastlantısal saptanan beyaz cevher lezyonlarını ifade eder¹. Öyküde nörolojik bozuklukla ilişkili düzelen klinik semptom olmaması, MRG bulgularının klinik, sosyal ya da işlevsel olarak bozukluğa neden olmaması , MRG bulgularının toksik maddeye maruz kalma, ilaç kullanımı, madde bağımlılığına bağlı olmaması, diğer yaygın beyaz cevher patolojilerinin dışlanması ve MRG bulgularını açıklayabilecek başka patolojilerin bulunmaması gerekmektedir. Her ne kadar rastlantısal saptanan lezyonlar olarak tanımlansada ısı intoleransı, bilişsel işlev bozukluğu, duygu durum bozukluğu, hipersomnolans vb geçici semptomlar görüntüleme yapılmasına neden olabilir ve bu semptomlarda multipl sklerozunun (MS) erken bir formunu yansıtır olabilir. RİS prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte tesadüfen bulunan demiyelinizan beyaz cevher lezyonları genel popülasyonun 0,1%-0,7%'sinde görülür. Multipl sklerozisli (MS) hastaların sağ-

lıklı akrabalarında RİS prevalansının arttığı da bilinmektedir¹⁻⁴.

Radyolojik izole sendrom (RİS) tanı kriterleri ilk olarak 2009'da¹; korpus kallozumu tutan yada tutmayan merkezi sinir sistemi lezyonlarının yayılım açısından Barkhoff kriterlerinin⁵ 4 tanesinden 3 ünü karşılayan iyi sınırlı, ovoid , homojen görünümlü >3 mm T2 hiperintens, vasküler paternde olmayan lezyonların varlığı olarak tanımlanmıştır.

Barkhof kriterleri ise⁵ :

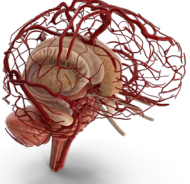
- » > 9 T2 hiperintens lezyonlar veya ≥ 1 gadolinyum tutan lezyon
- » ≥ 1 İnfratentorial lezyon
- » ≥ 1 Jukstakortikal lezyon
- » ≥ 3 Periventriküler lezyonlardır.

Her fokal beyaz cevher lezyonu RİS olmayıp ayırıcı tanıda normal popülasyonda rastlantısal lezyonlar, migrenli hastalarda görülen nonspesifik lezyonlar , cadasil ve iskemik küçük damar hastalıkları, santral sinir sistemi vaskülitleri ,lökodistrofi, fabry hastalığı, B12 vitamini eksikliği gibi metabolik hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Lezyonların perivenüler dağılımı, RİS'in ayırmada önemli bir özelliktir. RİS lezyon-

¹ Doç. Dr., Üsküdar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., guldemet.kaya@uskudar.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3316-8654

KAYNAKLAR

1. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;72(9):800-805.
2. Hosseiny M, Newsome SD, Yousem DM. Radiologically Isolated Syndrome: A Review for Neuroradiologists. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(9):1542-1549.
3. Forslin Y, Granberg T, Jumah AA, et al. Incidence of Radiologically Isolated Syndrome: A Population-Based Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(6):1017-1022.
4. Gabelic T, Ramasamy DP, Weinstock-Guttman B, et al. Prevalence of radiologically isolated syndrome and white matter signal abnormalities in healthy relatives of patients with multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(1):106-112.
5. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-2069.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. 2018 ;17(2):162-173.
7. Lebrun-Fréney C, Okuda DT, Siva A, et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain*. 2023;146(8):3431-3443.
8. Okuda DT, Lebrun-Fréney C. Radiologically isolated syndrome in the spectrum of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2024;30(6):630-636.
9. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS ONE* 2014; 9(3): e90509.
10. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, et al. Radiologically isolated syndrome: 10-year risk estimate of a clinical event. *Ann Neurol* 2020; 88(2): 407-417.
11. Makhani N, Lebrun C, Siva A, et al. Oligoclonal bands increase the specificity of MRI criteria to predict multiple sclerosis in children with radiologically isolated syndrome. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2019; 5(1): 836664.
12. Okuda DT, Lebrun-Fréney C. Radiologically isolated syndrome in the spectrum of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2024;30(6):630-636.
13. Smets I. Presymptomatic MS or radiologically isolated syndrome (RIS) should be actively monitored and treated – NO. *Mult Scler*. 2023;29(7):795.
14. Lebrun-Fréney C, Siva A, Sormani MP, et al. Teriflunomide and Time to Clinical Multiple Sclerosis in Patients With Radiologically Isolated Syndrome: The TERIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(10):1080-1088.
15. Okuda DT, Kantarci O, Lebrun-Fréney C, et al. Dimethyl Fumarate Delays Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol*. 2023;93(3):604-614.



Bölüm 5

Klinik İzole Sendrom

Dilek TÜRKMEN¹

Mehmet CANPOLAT²

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik inflamatuvar demiyelinizan ve dejeneratif bir hastalıdır. Pediatrik başlangıçlı multipl skleroz (POMS), ilk klinik atakları veya semptomları 18 yaşından önce başlayan bir hastalıktır ve toplam MS vakalarının yaklaşık olarak %3-10'unu temsil eder.¹⁻⁶ POMS'ta ilk olay klinik izole sendrom olarak ortaya çıkabilir. Pediatrik çalışmalarda, klinik izole sendrom vakalarının %32-50'si POMS'a dönüştüğü belirtilmiştir.⁷⁻¹⁰ Klinik izole sendrom (KİS), bir hastada en az 24 saat süren, merkezi sinir sisteminin (MSS) inflamatuvar demiyelinizan hastalığını düşündüren semptom ve bulguların olduğu ilk klinik olay olarak tanımlanır.¹¹ Klinik izole sendrom tanısı almış çocukların çoğu ikinci bir klinik atak geçirir ve bunun sonucunda 11 ila 71,3 ay arasında değişen bir süre içinde klinik olarak kesin MS'e dönüşür.⁴⁻⁶ Yapılan prospektif çalışmalarda, pKİS hastalarının %60-70'inin 20 yıl içinde ikinci bir klinik olarak belirgin demiyelinizan olay geliştirdiğini ve bu nedenle klinik olarak kesin MS'e dönüştüğünü göstermektedir.^{11,12} Bu nedenle, pKİS'in erken tanınması ve tedavinin başlanıl-

ması progresif ilerleyici MS'e dönüşmesini ve akson hasarının erken aşamada oluşmasını önler ve hastalığın yetişkinlik dönem sekel riskini azaltabilir.¹³⁻¹⁵

Pediatrik KİS (pKİS) için tanı kriterleri ilk olarak 2007 yılında *Uluslararası Pediatrik Multipl Skleroz Çalışma Grubu (IPMSSG)* tarafından önerilmiş ve ardından 2012 yılında revize edilmiştir.^{16,17}

Pediatrik KİS tanısı koymak için aşağıdaki maddelerin hepsi olmalıdır;¹⁷

- » İnflamatuvar demiyelinizan nedene bağlı olduğu varsayılan monofokal veya polifokal klinik MSS olayı,
- » Daha önce MSS demiyelinizan hastalığının klinik öyküsünün olmaması (ör; geçmişte optik nörit(ON), transvers miyelit (TM) ve hemisferik veya beyin sapı ile ilişkili sendromların olmaması),
- » Ateşle açıklanamayan ensefalopati (yani bilinç veya davranışta değişiklik) olmaması,
- » Multiple skleroz (MS) tanısının, temel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özelliklerine (daha önce tanımlandığı¹⁸ gibi) dayanarak karşılanmamış olması gerekir.

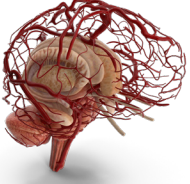
¹ Arş. Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., dilek_bldk@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4722-9510

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., drmehmetcanpolat@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-2197-8433

KAYNAKLAR

1. Solmaz İ, Öncel İ. Evolution of clinically isolated syndrome to pediatric-onset multiple sclerosis and a review of the literature. *Turk J Med Sci.* 2022;52(4):1281-1287.
2. Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain.* 2010;133(Pt 7):1889-1899.
3. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, et al. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler.* 2009;15(5):627-631.
4. Banwell B, Krupp L, Kennedy J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):773-781.
5. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2603-2613.
6. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, et al. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics.* 2006;118(3):1133-1139.
7. Dale RC, Brilot F, Banwell B. Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology.* 2009;22(3):233-240.
8. Dale RC, Pillai SC. Early relapse risk after a first CNS inflammatory demyelination episode: examining international consensus definitions. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2007;49(12):887-893.
9. Neuteboom R, Boon M, Catsman Berrevoets C, et al. Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children. *Neurology.* 2008;71(13):967-973.
10. Lee CG, Lee B, Lee J, et al. The natural course of clinically isolated syndrome in pediatric patients. *Brain and Development.* 2015;37(4):432-438.
11. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012;11(2):157-169.
12. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008;131(Pt 3):808-817.
13. Freedman MS, Comi G, De Stefano N, et al. Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: Findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(2):147-155.
14. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):936-948.
15. Ghezzi A. Pediatric multiple sclerosis: update in diagnosis and management. *Eur Neurol.* 2014;72 Suppl 1:26-28.
16. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology.* 2007;68(16 Suppl 2):S7-12.
17. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013;19(10):1261-1267.
18. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302.
19. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2014;21(12):2065-2071.
20. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler.* 2008;14(9):1157-1174.
21. Papetti L, Figà Talamanca L, Spalice A, et al. Predictors of Evolution Into Multiple Sclerosis After a First Acute Demyelinating Syndrome in Children and Adolescents. *Front Neurol.* 2018;9:1156.
22. Nourbakhsh B, Cordano C, Asteggiano C, et al. Multiple Sclerosis Is Rare in Epstein-Barr Virus-Seronegative Children with Central Nervous System Inflammatory Demyelination. *Ann Neurol.* 2021;89(6):1234-1239.
23. Bektaş G, Özkan MU, Yıldız EP, et al. Clinically isolated syndrome and multiple sclerosis in children: a single center study. *Turk J Pediatr.* 2020;62(2):244-251.
24. Van der Vuurst de Vries R, Van Pelt E, Mescheriakova J, et al. Disease course after clinically isolated syndrome in children versus adults: a prospective cohort study. *European Journal of Neurology.* 2017;24(2):315-321.
25. Waldman AT, Stull LB, Galetta SL, et al. Pediatric optic neuritis and risk of multiple sclerosis: meta-analysis of observational studies. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 2011;15(5):441-446.
26. Tur C, Montalban X. CSF oligoclonal bands are important in the diagnosis of multiple sclerosis, unreasonably downplayed by the McDonald criteria 2010: No. *Multiple Sclerosis Journal.* 2013;19(6):717-718.
27. Etemadifar M, Nourian S-M, Nourian N, et al. Early-onset multiple sclerosis in Isfahan, Iran: report of the demographic and clinical features of 221 patients. *Journal of Child Neurology.* 2016;31(7):932-937.
28. Iaffaldano P, Simone M, Lucisano G, et al. Prognostic indicators in pediatric clinically isolated syndrome. *Annals of neurology.* 2017;81(5):729-739.
29. Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, et al. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology.* 2013;80(6):548-552.
30. Fuchs E, Cleveland DW. A structural scaffolding of intermediate filaments in health and disease. *Science.* 1998;279(5350):514-519.
31. Teunissen CE, Iacobaeus E, Khademi M, et al. Combination of CSF N-acetylaspartate and neurofilaments in multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;72(15):1322-1329.
32. Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, et al. CSF neurofilament and N-acetylaspartate related brain changes in clinically isolated syndrome. *Mult Scler.* 2013;19(4):436-442.
33. van der Vuurst de Vries RM, Wong YYM, Mescheriakova JY, et al. High neurofilament levels are associated with clinically definite multiple sclerosis in children and adults with clinically isolated syndrome. *Mult Scler.* 2019;25(7):958-967.

34. Dalla Costa G, Martinelli V, Sangalli F, et al. Prognostic value of serum neurofilaments in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2019;92(7):e733-e741.
35. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173.
36. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet*. 2017;389(10076):1336-1346.
37. Peche SS, Alshekhlee A, Kelly J, et al. A long-term follow-up study using IPMSSG criteria in children with CNS demyelination. *Pediatric Neurology*. 2013;49(5):329-334.
38. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Multiple Sclerosis Journal*. 2002;8(2):115-118.
39. Dale RD, De Sousa C, Chong W, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000;123(12):2407-2422.
40. Wilejto M, Shroff M, Buncic J, et al. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology*. 2006;67(2):258-262.
41. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *The Lancet Neurology*. 2007;6(10):887-902.
42. Alper G, Wang L. Demyelinating optic neuritis in children. *Journal of Child Neurology*. 2009;24(1):45-48.
43. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2003;9(3):260-274.
44. Lipton HL, Teasdall RD. Acute transverse myelopathy in adults: a follow-up study. *Archives of Neurology*. 1973;28(4):252-257.
45. Fisniku L, Brex P, Altmann D, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(3):808-817.
46. Young J, Quinn S, Hurrell M, et al. Clinically isolated acute transverse myelitis: prognostic features and incidence. *Multiple Sclerosis Journal*. 2009;15(11):1295-1302.
47. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010;75(21):1933-1938.
48. Derle E, Kurne AT, Konuşkan B, et al. Unfavorable outcome of pediatric onset multiple sclerosis: Follow-up in the pediatric and adult neurology departments of one referral center, in Turkey. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9:1-4.
49. Kale N. Management of optic neuritis as a clinically first event of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(6):472-476.
50. Group ONS. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Archives of neurology*. 2008;65(6):727-732.
51. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *The Lancet Neurology*. 2011;10(5):436-445.
52. Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, et al. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *The Lancet Neurology*. 2011;10(12):1065-1073.
53. Grzegorski T, Losy J. What do we currently know about the clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis? An update. *Rev Neurosci*. 2020;31(3):335-349.
54. Altokhis AI, AlAmrani A, Alotaibi A, et al. Magnetic Resonance Imaging as a Prognostic Disability Marker in Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2).
55. Kolčava J, Kočica J, Hulová M, et al. Conversion of clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102262.
56. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler*. 2015;21(8):1013-1024.
57. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology*. 2007;6(9):805-815.
58. Absoud M, Greenberg BM, Lim M, et al. Pediatric transverse myelitis. *Neurology*. 2016;87(9 Suppl 2):S46-52.
59. Singhi P, Sharma JP, Gautam R, et al. Extensive Longitudinal Transverse Myelitis Associated With CSF Epstein-Barr Virus Infection: A Case Report. *Child Neurol Open*. 2021;8:2329048x211049958.
60. Goh C, Desmond PM, Phal PM. MRI in transverse myelitis. *J Magn Reson Imaging*. 2014;40(6):1267-1279.
61. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *Postgraduate medical journal*. 2008;84(989):127-132.
62. Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian MA, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;83:105435.
63. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *The Lancet*. 2007;370(9585):389-397.
64. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(11):1017-1027.
65. Wallach AI, Waltz M, Casper TC, et al. Cognitive processing speed in pediatric-onset multiple sclerosis: Baseline characteristics of impairment and prediction of decline. *Mult Scler*. 2020;26(14):1938-1947.
66. McKay KA, Manouchehrinia A, Berrigan L, et al. Long-term Cognitive Outcomes in Patients With Pediatric-Onset vs Adult-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76(9):1028-1034.
67. Metz LM. Clinically Isolated Syndrome and Early Relapsing Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(3):670-688.



Bölüm 6

Çocukluk Çağında Multipl Skleroz

Arzu EROĞLU¹

Mehmet CANPOLAT²

| GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize kronik otoimmün bir merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığıdır.¹ MS kelime anlamı olarak bakıldığında multipl: çok sayıda, skleroz: skar anlamına gelmektedir. Patolojik olarak miyelin yıkımına yol açan otoreaktif lenfositler ve aktive makrofajların oluşturduğu infiltrasyon ile hastalık için karakteristik plaklar oluşmaktadır.^{1,2} Bu plaklar MSS’de mekan ve zamandan bağımsız birden fazla ve tekrarlayan demiyelinizasyon atakları ile karşımıza çıkmaktadır. MS genellikle yetişkin ve genç yetişkinlerin bir hastalığı olarak bilinsede 18 yaşından önce görülme sıklığının giderek artmasıyla artık ‘Çocukluk Çağı Multipl Skleroz’ tanımı yapılmaktadır.³ MS’in kendi karmaşık patofizyolojisi dışında gelişmekte olan bir beyinde gerçekleştiği düşünüldüğünde çocuklarda tanı ve tedavi süreçleri zor olmaktadır. Çocukluk çağı MS, tanı ve ayırıcı tanı değerlendirmeleri, tedavileri ve prognozları yetişkin formundan nispeten daha farklı olmaktadır.³ Çocukluk çağı MS çalışmalarının artmasıyla patogenezi tam olarak anlaşılamayan bu hastalığı tetikleyen mekanizmalar; genetik alt

yapı ve çevresel faktörlerden daha fazla ve farklı bilgiler sağlanacaktır.

| EPİDEMİYOLOJİ

Hastalık erişkin ve genç erişkin dönemde yaygın görülmesine rağmen çocukluk çağı MS’i nadir görülen bir hastalıktır. Genel popülasyona göre çocukluk çağı MS olgularının %3- 5 oranında olduğu tahmin edilmektedir.^{3,4} Günümüzde çocukluk döneminde farkındalık ve tanı yöntemlerinin gelişmesine paralel olarak sıklığı artmaktadır [5]. Çocukluk çağı MS’inin, kızları erkeklerden daha fazla etkilediği belirtilmektedir.^{5,6} Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada 4-17 yaş arasında 193 çocuk değerlendirilmeye alınmış ve puberte sonrası cinseyet baskınlığı değerlendirildiğinde kız çocukların da görülme oranı %64 ile daha sık olarak belirtilmiştir.⁷ MS hastalığının görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterebilmektedir. Genel olarak bakıldığında ekvator bölgelerinde MS prevalansı daha az görülmekte ve hastalık daha hafif seyretmektedir. Bu bölgeden uzaklaştıkça hastalığın görülme sıklığı ve şiddetinin arttığı belirtilmektedir.⁸

¹ Uzm. Dr., Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, mdarzueroglu@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2560-7752

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., drmehmetcanpolat@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-2197-8433

KAYNAKLAR

1. Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. *Immunological Reviews* 2005;204:208-31.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weins- henker BG. Multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2000;343:938-52.
3. Broła W, Steinborn B. Pediatric multiple sclerosis- cur- rentstatus of epidemiology, diagnosis and treatment. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(6):508- 17.
4. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol.* 2018;18(1):27.
5. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, et al. Early onset mul- tiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002; 59:1006.
6. Bigi S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol* 2012; 27:1378.
7. Yılmaz Ü, Anlar B, Gücüyener K; Turkish Pediatric Mul- tiple Sclerosis Study Group. Characteristics of pediatric multiple sclerosis: The Turkish pediatric multiple scle- rosis database. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(6):864- 72.
8. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfahrt J, Koch-Henriksen N, Mel- bye M. Familial risk of multiple sclerosis: A nation wide cohort study. *American Journal of Epidemiology* 2005162:7 74- 8
9. Wu GF, Alvarez E. The immunopathophysiology of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 2011; 29: 257-78.
10. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple scle- rosis. *Annual Review of Immunology* 2005; 23: 683-747
11. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis the plaque and its pathogenesis. *New England Journal of Medicine* 2006;3 54: 942-55
12. Oksenberg JR, Hauser SL. Genetics of multiple scle- rosis. *NeurolClin* 2005; 23:61.
13. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, et al. Twin concor- dance and sibling recurren cerates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:12877.
14. Banwell BL. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4:245.
15. Ramagopalan SV, Knight JC, Ebers GC. Multiple scle- rosis and the major histocompatibility complex. *Curr Opin Neurol* 2009; 22:219.
16. Banwell B, Krupp L, Kennedy J, Tellier R, Tenembaum S, Ness J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational obser- vational study. *Lancet Neurol* 2007; 6:773.
17. Ascherio A, Munch M. Epstein-Barr virusand multiple sclerosis. *Epidemiology* 2000; 11:220.
18. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high preva- lence of Epstein-Barr virüs associated with multiple scle- rosis. *Science.* 2022;375(6578):296-301.
19. Bray PF, Luka J, Bray PF, Culp W, Schlicht JP. Antibod- ies against Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA) in multiple sclerosis CSF, and two pentapeptid esequen- ce identities between EBNA and myelinbasic protein. *Neurology* 1992; 42:1798.
20. Van Amerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosisand vitamin D: an update. *Eur J Clin- Nutr* 2004; 58:1095.
21. Hayes CE. Vitamin D: A natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proceedings of the Nutrition Society* 2000; 59: 531-5
22. Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, Hougaard DM, Magyari M, Jorgensen KT, et al. Neonatal vitamin D statusand risk of multiple sclerosis: A population-ba- sedcase-controlstudy. *Neurology* 2017; 88:44.
23. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67:618.
24. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaber BE, et al. Vaccines and the risk of multiple scle- rosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol.* 2014;71(12):1506-13.
25. Montgomery S, Hiyoshi A, Burkill S, Alfredsson L, Bah- manyar S, Olsson T. Concussion in adolescenceand risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2017; 82:554.
26. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TI, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term co- hort study. *MultScler.* 2013;19(10):1323-9.
27. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions betwe- en genetic, life style and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(1):25-36.
28. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al; Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2603-13.
29. Belman AL, Krupp LB, Olsen CS, Rose JW, Aaen G, Benson L, et al. Characteristics of Children and Adoles- cents With Multiple Sclerosis. *Pediatrics* 2016; 138.
30. Gusev E, Boiko A, Bikova O, Maslova O, Guseva M, Bo- iko S, et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscowand Van- couver. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104:203.
31. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore M, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-on- set MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002; 59:1922.
32. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weins- henker BG. Multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2000; 343: 938-52.
33. Jakimovsk D, Bittner S, Zivadinov R, Morrow SA, Be- nedict R HB, Zipp F, Weinstock-Guttman B. Multiple sclerosis. *Lancet* 2024; 403: 183-202.
34. Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, Pavone L, Grimal- di LM; Italian Society of Paediatric Neurology Study Group on Childhood Multiple Sclerosis. Multiple scle- rosis in children under 10 years of age. *Neurol Sci.* 2004; 25 Suppl4: S326- 35.
35. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space-ge- ographic clues to cause. *J Neurovirol.* 2000;6 Supp- 12:S134-40.
36. Cameron MH, Nilsagard Y, Balance, gait, andfalls in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2018;159:237- 50. doi: 10.1016/B978-0-444-63916-5.00015-X.

37. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
38. 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;17(2):162-73.
39. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013; 19:1261.
40. Efendi H, Ünal A, Mavioglu H, Altunrende B, İçen NK, Ergün U ve ark. Efendi H, Kuşcu DY, editörler. *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018. p.9-122.
41. Arneth B, Kraus J. Laboratory biomarkers of Multiple Sclerosis (MS). *Clin Biochem*. 2022; 99:1-8.
42. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Lotze T, Li DK, Stephens D, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72(11):961-7.
43. Samur BM, Pashayev A, Canpolat M. Çocukluk çağında multipl skleroz. Canpolat M, editör. *Nöroimmünoloji*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.43-73.
44. Sacco S, Virupakshaiah A, Papinutto N, Schoeps VA, Akula A, Zhao H, Susceptibility-based imaging aid accurate distinction of pediatric-onset MS from myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease *Mult Scler*. 2023 Dec; 29(14): 1736–1747.
45. Ontaneda D, Cohen JA, Sati P. Incorporating the central vein sign into the diagnostic criteria for multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2023; 80: 657–658.
46. Meaton I, Altokhis A, Allen CM, Clarke M, Sinnecker ND, Giorgio A, et al. Paramagnetic rims are a promising diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2022; 28(14): 2212–2220.
47. Hemond CC, Reich DS, Dundamadappa SK. Paramagnetic rim lesions in multiple sclerosis: Comparison of visualization at 1.5-T and 3-T MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2022; 219(1): 120–131.
48. Blindenbacher N, Brunner E, Asseyer S, Scheel M, Siebert N, Rasche L, et al. Evaluation of the 'ring sign' and the 'coresign' as a magnetic resonance imaging marker of disease activity and progression in clinically isolated syndrome and early multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2020 Jan-Mar; 6(1): 2055217320915480
49. Mehta V, Pei W, Yang G, Li S, Swamy E, Boster A, et al. Iron is a sensitive biomarker for inflammation in multiple sclerosis lesions. *PLoS ONE* 2013; 8: e57573.
50. Montalban X. 2024 Revisions of the McDonald Criteria. Presented at ECTRIMS Congress; September 18-20, 2024; Copenhagen, Denmark. Scientific Session 1: New diagnostic criteria. <https://ectrims.eu/mcdonald-diagnostic-criteria>
51. Brownlee WJ, Vidal-Jordana A, Shatila M, Strijbis E, Schoof L, Klillestein J, et al. Towards a Unified Set of Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2024 Nov 28.
52. Cortese I, Calabresi PA. Inflammatory and demyelinating disorders. In: Irani DN, ed. *Cerebrospinal Fluid in Clinical Practice*. 1st ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2009.
53. Kiiski HS, NiRiada S, Lalor EC, Gonçalves NR, Nolan H, Whelan R, et al. Delayed P100-like latencies in multiple sclerosis: a preliminary investigation using visual evoked spread spectrum analysis. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146084.
54. Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, Austin TE, Hertz DP, Kuntz N, et al. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. *J Child Neurol* 2011; 26:675.
55. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing theapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012; 18:116-127.
56. Wassmer E, Chitnis T, Pohl D, Amato MP, Banwell B, Ghezzi A, et al. International Pediatric MS Study Group Global Members Symposium report. *Neurology*. 2016;30; 87: S110-116.
57. Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, et al; ITEMS (Immunomodulatory Treatment of Early-onset MS) Group. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci*. 2009;30(3):193-9.
58. Lattanzi S, Cagnetti C, Danni M, Provinciali L, Silvestrini M. Oral and intravenous steroids for multiple sclerosis relapse: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017; 264:1697.
59. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Grant AR. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 76:294.
60. Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Hommes OR. Intravenous immunoglobulin in MS: promise or failure? *J Neurol Sci*. 2007 Aug 15;259(1-2):61-6.
61. Chitnis T. Disease-modifying therapy of pediatric multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013;10(1):89-96.
62. McGinley M.P, Goldschmidt C.H, Rae-Grant A.D. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: A review. *Jama*. 2021; 325: 765–779.
63. Jancic J, Nikolic B, Ivancevic N, Djuric V, Zaletel I, Stevanovic D, et al. Multiple Sclerosis in Pediatrics: Current Concepts and Treatment Options. *Neurol. Ther*. 2016; 5: 131–143.
64. Langille M.M, Rutatangwa A, Francisco C. Pediatric multiple sclerosis: A review. *Adv. Pediatr*. 2019; 66: 209–229. doi: 10.1016/j.yapd.2019.03.003.
65. An Q, Fan CH, Xu SM. Childhood multiple sclerosis: clinical features and recent developments on treatment choices and outcomes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(17):5747-54.
66. Tenenbaum SN, Banwell B, Pohl D, Krupp LB, Boyko A, Meinel M, et al. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol*. 2013;28(7):849–56.

67. Krupp LB, Pohl D, Ghezzi A, Boyko A, Tenenbaum S, Chen L, et al. Subcutaneous interferon beta-1a in pediatric patients with multiple sclerosis: Regional differences in clinical features, disease management, and treatment outcomes in an international retrospective study. *J NeurolSci.* 2016; 363: 33–8.
68. Gartner J, Bruck W, Weddige A, Hummel H, Norenberg C, Bugge JP, et al. Interferon beta-1b in treatment-naïve paediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Two-year results from the BETAPAEDIC study. *Mult Scler J ExpTranslClin.* 2017;3(4):2055217317747623.
69. Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *NeurolSci.* 2009;30(3):193–9.
70. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics.* 2003;34(3):120–6.
71. Nicotera AG, Spoto G, Saia MC, Midiri M, Turriziani L, Amore G, et al. Treatment of multiple sclerosis in children: A brief overview. *Clin Immunol.* 2022; 237:108947.
72. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs.* 2014;74(6):659–74.
73. Chitnis T, Tardieu M, Banwell B, Gücüyener K, Deiva K, Skripchenko N, et al. Evaluation of terifunomide in children and adolescents with relapsingms: Terikids phase 3 study design, Pediatric MS: Diagnosis, Prognosis and Treatment 59 enrollment update, and baseline data (P4.354). *Neurology.* 2018;90(15 Supplement): P4.354.
74. Chitnis T, Banwell B, Kappos L, Arnold DL, Gucuyener K, Deiva K, et al. Safety and efficacy of terifunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(12):1001–11.
75. Ozel O, Vaughn CB, Eckert SP, Jakimovski D, Lizarraga AA, Weinstock-Guttman B. Dimethyl Fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: patient reported outcomes and perspectives. *Patient Relat Outcome Meas.* 2019;10: 373–84. Alroughani R, Das R, Penner N, Pultz J, Taylor C, Eraly S. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in pediatric patients with relapsing multiple sclerosis (FOCUS). *Pediatr Neurol.* 2018; 83:19–24.
76. Alroughani R, Huppke P, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Blaschek A, Valis M, Aaen G, et al. Delayed-release dimethyl fumarate safety and efficacy in pediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2020;11: 606418.
77. Ward MD, Jones DE, Goldman MD. Overview and safety of fingolimod hydrochloride use in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(7):989–98.
78. Chitnis T, Banwell B, Krupp L, Arnold DL, Bar-Or A, Bruck W, et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy in paediatric patients with multiple sclerosis: Results from the PARADIGMS study. *Mult Scler.* 2021;27(6):922–32.
79. Arnold DL, Banwell B, Bar-Or A, Ghezzi A, Greenberg BM, Waubant E, et al. Effect of fingolimod on MRI outcomes in patients with paediatric-onset multiple sclerosis: results from the phase 3 PARADIGMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(5):483–92.
80. Cinar BP, Konuskan B, Anlar B, Ozakbas S. Narrative review based on fingolimod therapy in pediatric MS. *SAGE Open Med.* 2023; 11: 20503121231171996.
81. Deiva K, Huppke P, Banwell B, Chitnis T, Gartner J, Krupp L, et al. Consistent control of disease activity with fingolimod versus IFN beta-1a in paediatric-onset multiple sclerosis: further insights from PARADIGMS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(1):58–66.
82. Yeh EA, Weinstock-Guttman B. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis patients. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010;3(5):293–9.
83. Gandhi S, Jakimovski D, Ahmed R, Hojnacki D, Kolb C, Weinstock-Guttman B, et al. Use of natalizumab in multiple sclerosis: current perspectives. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(9):1151–62.
84. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378:1779.
85. Ghezzi A, Comi G, Grimaldi LM, Moiola L, Pozzilli C, Fantaccini S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of natalizumab in pediatric patients with RRMS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(5): e591.
86. Ghezzi A, Moiola L, Pozzilli C, Brescia-Morra V, Gallo P, Grimaldi LM, et al. Natalizumab in the pediatric MS population: results of the Italian registry. *BMC Neurol.* 2015; 15:174.
87. Palavra F, Figueiroa S, Correia AS, Tapadinhas F, Cerqueira J, Guerreiro RP, et al. TyPedstudy: Natalizumab for the treatment of pediatric-onset multiple sclerosis in Portugal. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51: 102865.
88. Alroughani R, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J. The use of natalizumab in pediatric patients with active relapsing multiple sclerosis: a prospective study. *Pediatr Neurol.* 2017; 70:56–60.
89. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376:221.
90. FDA approves new drug to treat multiple sclerosis. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm549325.htm> (Accessed on March 30, 2017).
91. Ocrevus (ocrelizumab) prescribing information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761053s029s030lbl.pdf (Accessed on August 05, 2022).
92. Patel A, Sul J, Gordon ML, Steinklein J, Sanguinetti S, Pramanik B, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient With Progressive Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab Monotherapy. *JAMA Neurol* 2021; 78:736.
93. Ciardi MR, Iannetta M, Zingaropoli MA, Salpini R, Aragri M, Anneca R, et al. Reactivation of Hepatitis B Virus With Immune-Escape Mutations After Ocrelizumab Treatment for Multiple Sclerosis. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6: ofy356.

94. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon-beta-1a as first-line treatment for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819–28
95. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease modifying therapy: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829–CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon-beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008; 359:1786–801.
96. European Medicines Agency. Lemtrada assessment report: procedure under article 20 of regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. 2019.
97. Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon b-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*. 2012;78(14):1069–78.
98. Ziemssen T, Bass AD, Berkovich R, Comi G, Eichau S, Hobart J, et al. Efficacy and safety of alemtuzumab through 9 years of follow-up in patients with highly active disease: post hoc analysis of CARE-MS I and II patients in the TOPAZ extension study. *CNS Drugs*. 2020.
99. Wray S, Havrdova E, Snyderman DR, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ, et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. *MultScler*. 2019;25(12):1605–17.
100. Syed YY. Alemtuzumab: a review in relapsing remitting multiple sclerosis. *Drugs*. 2021; 81: 157–68.
101. Whittam DH, Tallantyre EC, Jolles S, Huda S, Moots R, Kim HJ, et al. Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice. *Pract Neurol* 2019; 19:5.
102. Svenningsson A, Frisell T, Burman J, Salzer J, Fink K, Hallberg S, et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a randomised, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2022; 21:693.
103. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Jack A, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358:676.
104. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology* 2016; 87:2074.
105. Granqvist M, Boremal M, Poorghobad A, Svenningsson A, Salzer J, Frisell T, et al. Comparative Effectiveness of Rituximab and Other Initial Treatment Choices for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 2018; 75:320.
106. Miller AE, Chitnis T, Cohen BA, Costello K, Sicotte NL, Stacom R, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplant in multiple sclerosis: recommendations of the National Multiple Sclerosis Society. *JAMA Neurol*. 2021;78(2):241–6.
107. Burman J, Kirgizov K, Carlson K, Badoglio M, Mancardi GL, De Luca G, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric multiple sclerosis: a registry-based study of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(8):1133
108. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet*. 2002;360(9350):2018–2025.
109. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicenter study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 62:112–118. doi: 10.1136/jnnp.62.2.112.
110. Vollmer T, Panitch H, Bar-Or A, Dunn J, Freedman MS, Gazda SK, et al. Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis. *MultScler*. 2008; 14:663–670.
111. Lefort M, Le Corre G, Le Page E, Rizzato C, Port DL, Michel L, et al. Ten-year follow-up after mitoxantrone induction for early highly active relapsing-remitting multiple sclerosis: an observational study of 100 consecutive patients. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178(6):569–579.
112. Le Page E, Leray E, Edan G, et al. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *MultScler*. 2011; 17:867–875.
113. Stroet A, Hemmelmann C, Starck M, Zettl U, Dörr J, Friedemann P, et al. Incidence of therapy-related acute leukaemia in mitoxantrone-treated multiple sclerosis patients in Germany. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5(2):75–79.
114. Okuda DT. Immunosuppressive treatments in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014; 122:503–11.
115. Ticha V, Kalincik T, Havrdova E. Interferon- β or azathioprine as add on therapies in patients with active multiple sclerosis. *Neurol Res* 2012; 34:923–30.
116. Patti F, Lo Fermo S. Lights and shadows of cyclophosphamide in the treatment of multiple sclerosis. *Autoimmune Dis* 2011; 2011:961702.
117. Chan ES, Cronstein BN. Effects of low dose methotrexate on relapsing-remitting multiple sclerosis in comparison to Interferon β -1a: A randomized controlled trial. *J Res Med Sci* 2011;16: 457–62
118. Gray OM, McDonnell GV, Forbes RB. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12: 507–10.
119. Michel L, Vukusic S, De Seze J, et al. Mycophenolate mofetil in multiple sclerosis: a multicentre retrospective study on 344 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85: 279–83.
120. Xiao Y, Huang J, Luo H, Wang J. Mycophenolate mofetil for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD010242.
121. Tokuçoğlu F, Mirza M, Şen S, Uygunoğlu U. Multipl Sklerozda İmmünoşüpresif Tedaviler ve IVIG. In, Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018. Galenos Yayınevi, İstanbul, 2018, pp.108–121.

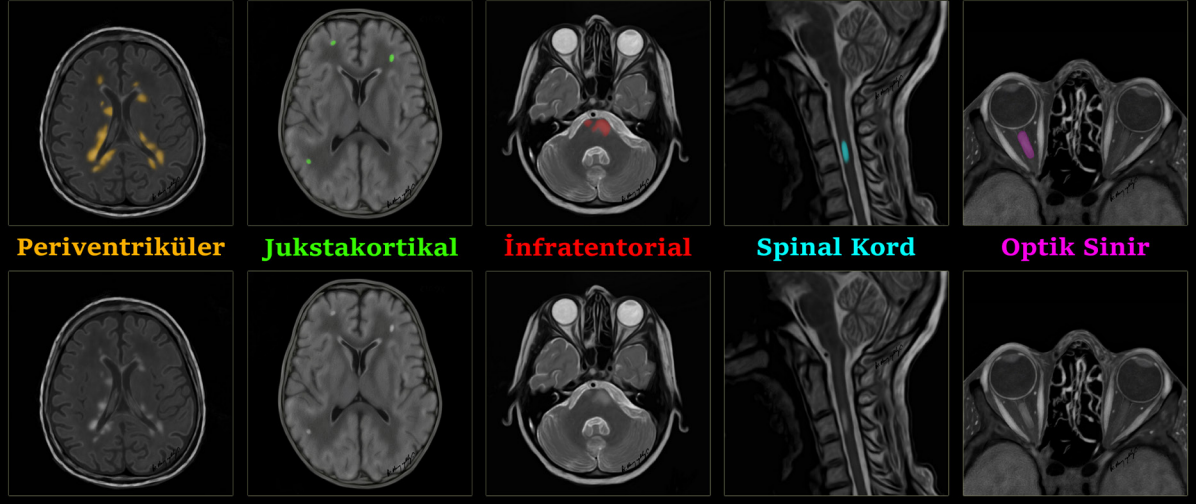


Bölüm 7

Çocukluk Çağı Multipl Skleroz Olgularında Radyolojik İllustrasyonlar ile Tanısal İpuçları

Harun YILDIZ¹

Alanda Yayılım / MS lezyonlarının tipik yerleşimi

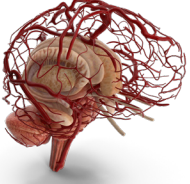


Radyolojik illustrasyon 1. MS lezyonlarının tipik yerleşimi: Alanda yayılım. Sırasıyla; aksiyal FLAIR MR çizimi ile periventriküler, aksiyal FLAIR MR çizimi ile jukstakortikal, aksiyal T2A MR çizimi ile infratentorial, sagittal T2A servikal MR çizimi ile spinal kord ve aksiyal T1A FatSat C+ orbital MR çizimi ile optik sinir tutulumları gösterilmektedir.

¹ Uzm. Dr., Dörtçelik Çocuk Hastanesi, Radyoloji Kliniği, drharunyildiz@yahoo.com, ORCID iD:0000-0003-0848-2561

KAYNAKLAR

- Christine Lebrun-Fréney et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria, *Brain*, Volume 146, Issue 8, August 2023, Pages 3431–3443.
- T. Gabelic, et al. Prevalence of Radiologically Isolated Syndrome and White Matter Signal Abnormalities in Healthy Relatives of Patients with Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* Jan 2014, 35 (1) 106-112.
- Kostic, D., Dincic, E., Jovanovski, A. et al. Evolution of acute “black hole” lesions in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 123, 831–838 (2023).
- Vidal-Jordana A, et al. Adding the Optic Nerve in Multiple Sclerosis Diagnostic Criteria: A Longitudinal, Prospective, Multicenter Study. *Neurology*. 2024 Jan 9;102(1):e200805.
- Hemond CC, Reich DS, Dundamadappa SK. Paramagnetic Rim Lesions in Multiple Sclerosis: Comparison of Visualization at 1.5-T and 3-T MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2022 Jul;219(1):120-131.
- Hemond CC, Gaitán MI, Absinta M, Reich DS. New Imaging Markers in Multiple Sclerosis and Related Disorders: Smoldering Inflammation and the Central Vein Sign. *Neuroimaging Clin N Am*. 2024 Aug;34(3):359-373.
- Rocca, Maria A. et al. Current and future role of MRI in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis. *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Aug 22;44:100978.
- Lela Okromelidze, et al. Central Vein Sign in Multiple Sclerosis: A Comparison Study of the Diagnostic Performance of 3T versus 7T MRI. *American Journal of Neuroradiology* Jan 2024, 45 (1) 76-81.
- Ongphichetmetha T, et al. Tumefactive demyelinating lesions: a retrospective cohort study in Thailand. *Sci Rep*. 2024 Jan 16;14(1):1426.
- Fonseca A, Santos E, Taipa R. Baló concentric sclerosis: Literature review and report of two cases. *J Neuroimmunol*. 2024 Jul 15;392:578370.
- Southin JC, Avula S, du Plessis D, Kumar R, Kneen R. Baló's concentric sclerosis presenting asymptotically in a child: clinico-radiological-pathological correlation. *BMJ Case Rep*. 2023 Nov 27;16(11):e256185.
- Capet N, et al. Marburg Multiple Sclerosis Variant: Complete Remission with Very Early Administration of Mitoxantrone-A Case Report. *Neurol Ther*. 2022 Mar;11(1):507-513.
- Taoussi R, Khattab H, Sakhy Y, Merzem A, Belgadir H, Amriss O, Moussali N, Benna NE. A rare presentation of multiple sclerosis: Schilder's disease. *Radiol Case Rep*. 2022 May 29;17(8):2661-2664.
- Christopher J. Lisanti, Patrick Asbach, William G. Bradley. The Ependymal “Dot-Dash” Sign: An MR Imaging Finding of Early Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* Sep 2005, 26 (8) 2033-2036.
- Jeyakumar N, Lerch M, Dale RC, Ramanathan S. MOG antibody-associated optic neuritis. *Eye (Lond)*. 2024 Aug;38(12):2289-2301.
- Barraza G, Deiva K, Husson B, Adamsbaum C. Imaging in Pediatric Multiple Sclerosis : An Iconographic Review. *Clin Neuroradiol*. 2021 Mar;31(1):61-71.



Bölüm 8

Akut Dissemine Ensefalomyelit

Nilay AKTAR ULUKAPI¹

Bahadır KONUŞKAN²

GİRİŞ

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen, polifokal nörolojik semptomlarla seyreden immun aracılı demiyelinizan hastalıktır. Çocuklarda erişkin döneme göre daha sık görülür^{1,2}. Genelde monofaziktir ve prognozu iyi seyirlidir ancak nadiren yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacı gelişmektedir³. ADEM'in klinik bulguları ilk kez 18. yüzyılda belirlenmiş olup, kızamık ve suçiçeği enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir¹.

EPİDEMİYOLOJİ

ADEM nadir bir hastalıktır ve insidansı yıllık 0,07-0,6/100 000'dir. Kış ve ilkbahar aylarında daha sık görülür^{1,3-6}. Çocuklarda 5-8 yaşlarında pik yapar, erkeklerde kadınlara göre hafifçe daha sıktır³. Multipl skleroz (MS)'e benzer şekilde ekvatoral uzaklaştıkça görülme sıklığı artar⁷.

Hastaların %50-85'inde, ilk semptomların 2-21 gün öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu, akut gastroenterit veya döküntülü bir hastalık bildirilmiştir. Aşılamaya ile net bir patolojik ilişki saptanmamıştır. Pediatrik hasta grubunda sıklıkla EBV, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, su çiçeği ve coxs-

sackie-B virüsleri ADEM ile ilişkilendirilmiş ve aşılamaya programları ile bir kısmının önüne geçilmiştir^{3,4,8}. Son yıllarda çok sayıda sars cov-2 enfeksiyonu sonrasında ADEM vakaları bildirilmiştir⁹.

TANI

ADEM bir dışlama tanısıdır ve tanıyı kesinleştirmek için uzun süreli klinik ve radyolojik takip gerekir. MRG'de yeni lezyonlarla nökslerin gelişmesi, monofazik ADEM tanısıyla uyumlu değildir. Bu durumlarda multifazik ADEM, MOG antikoruyla ilişkili hastalık, nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları veya MS düşünülmelidir¹⁰.

2007 yılında Uluslararası Pediatrik Multipl Skleroz Çalışma Grubu (IPMSSG) tarafından ADEM için tanı kriterleri oluşturulmuş¹¹, 2013 yılında bu kriterler ve tanımlamalar güncellenmiştir (Tablo-1)¹². Tekrarlayan ADEM tanımı kaldırılmış, Multifazik ADEM (MDEM), ADEM sonrası optik nörit (ADEM-ON), ADEM sonrası NMOSD (ADEM-NMOSD) tanımlanmış ve son yıllarda bu klinik durumlar anti miyelin oligodendrosit glikoprotein (anti-MOG) antikoruna ile ilişkilendirilmiş ancak tedavi stratejileri değişmemiştir (Tablo-2)².

¹ Arş. Gör. Dr., Ankara Etik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, nilayaktar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2678-4096

² Doç. Dr., Ankara Etik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, bahadirkonuskan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9845-6254

dirençli vakalarda ilk basamaktan hemen sonra kullanılması uygundur^{3,19}. Literatürde ileri vakalarda beyin ödemine bağlı hayatı tehdit eden kit- le etkisi oluştuyorsa nöroşirurjikal dekompresyon yapılabilir²⁵.

Standart tedaviye yanıt vermeyen ADEM'li erişkin hastalarda siklofosamid (CYC) kullanımı bildirilmiştir. Ancak çocuklarda kullanımı hakkında bilgiler sınırlıdır²⁶.

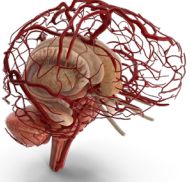
PROGNOZ

ADEM genel olarak pediatrik grupta uzun süreli prognoz iyidir. Tedavi ile günler içinde nörolojik iyileşme, haftalar/aylar içinde tamamen normale dönüş sağlanır. İyileşme sürecinde fizik tedavi ve rehabilitasyon desteği gerekebilir. Pediatrik grupta %1-3 mortal seyrederken, yetişkin grupta morbidite ve mortalite oranları daha yüksektir. Beş yaş altında ADEM tanısı alan çocuklarda ileriki dönemlerde dikkat bozukluğu, kognitif disfonksiyonlar raporlanmıştır¹.

KAYNAKLAR

- Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, Tenenbaum S, and Belman AL. Acute disseminated encephalomyelitis: updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*, 2016, 87.9 Suppl2: S38-S45.
- Paolilo RB, Deiva K, Neuteboom R, Rostásy K, and Lim M. Acute disseminated encephalomyelitis: current perspectives. *Children*, 2020, 7.11: 210.
- Filippi M, Rocca MA, Filippi M, and Rocca MA. Acute disseminated encephalomyelitis. *White matter diseases: an update for neurologists*, 2020, 109-125.
- Berzero, G, Cortese A, Ravaglia S, and Marchioni E. Diagnosis and therapy of acute disseminated encephalomyelitis and its variants. *Expert review of neurotherapeutics*, 2016, 16.1: 83-101.
- Bhatt, P, Bray L, Raju S et al. Temporal trends of pediatric hospitalizations with acute disseminated encephalomyelitis in the United States: an analysis from 2006 to 2014 using national inpatient sample. *The Journal of Pediatrics*, 2019, 206: 26-32. e1.
- Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R. A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology*, 2016, 87.19: 2006-2015.
- Pellegrino P, Radice S, Clementi E. Geoeidemiology of acute disseminated encephalomyelitis. *Epidemiology*, 2014, 25.6: 928-929.
- Cole J, Evans E, Mwangi M, and Mar S. Acute disseminated encephalomyelitis in children: an updated review based on current diagnostic criteria. *Pediatric neurology*, 2019, 100: 26-34.
- Wang Y, Wang Y, Huo L, Li Q, Chen J, and Wang, H. SARS-CoV-2-associated acute disseminated encephalomyelitis: a systematic review of the literature. *Journal of neurology*, 2022, 269.3: 1071-1092.
- TENENBAUM SN. Acute disseminated encephalomyelitis. *Handbook of clinical neurology*, 2013, 112: 1253-1262.
- Krupp LB, Banwell B and Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*, 2007, 68.16 suppl2: S7-S12.
- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Multiple Sclerosis Journal*, 2013, 19.10: 1261-1267.
- Massa, S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A and Esposito, S. Update on acute disseminated encephalomyelitis in children and adolescents. *Children*, 2021, 8.4: 280.
- Alper G, Heyman R and Wang L. Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2009, 51.6: 480-486.
- Ketelslegers IA, Visser IER, Neuteboom RF, Boon M, Catsman-Berrevoets CE and Hintzen RQ. Disease course and outcome of acute disseminated encephalomyelitis is more severe in adults than in children. *Multiple Sclerosis Journal*, 2011, 17.4: 441-448.
- Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 2017; 89: 900-908.
- Grzonka P, Scholz MC, De Marchis GM, et al. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: a case and systematic review of the literature. *Frontiers in neurology*, 2020, 11: 899.
- Giri PP, Bhattyacharya S, Das D, and Mukhopadhyaya S. Acute disseminated encephalomyelitis: A clinical and neuroradiological profile of pediatric patients. *Neurology India*, 2016, 64.6: 1187-1192.
- Tenenbaum S, Chamoles N, and Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*, 2002, 59.8: 1224-1231.
- Callen DJA, Shroff MM, Branson HM, Li DK, Lotze T, Stephens D and Banwell BL. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*, 2009, 72.11: 968-973.
- Verhey LH, Branson HM, Shroff MM. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *The Lancet Neurology*, 2011, 10.12: 1065-1073.

22. Wong YYM, van Pelt ED, Ketelslegers IA, Catsman-Ber-revoets CE, Hintzen RQ and Neuteboom RF. Evolution of MRI abnormalities in paediatric acute disseminated encephalomyelitis. *European journal of paediatric neurology*, 2017, 21.2: 300-304.
23. Wang CX. Assessment and management of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in the pediatric patient. *Pediatric Drugs*, 2021, 23(3), 213-221.
24. Rossi A. Imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroimaging clinics of North America*, 2008, 18.1: 149-161.
25. TENEMBAUM, Silvia; CHAMOLES, Nestor; FEJERMAN, Natalio. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*, 2002, 59.8: 1224-1231.
26. Ahmed AI, Eynon CA, Kinton L, Nicoll JAR, and Belli A. Decompressive craniectomy for acute disseminated encephalomyelitis. *Neurocritical care*, 2010, 13: 393-395.
27. Pohl, D.; Tenenbaum, S. Treatment of Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2012, 14, 264–275.



Bölüm 9

Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozuklukları (NMOSD)

Elif YILDIRIM¹

Hüseyin TAN²

GİRİŞ

Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD), sıklıkla optik sinir ve spinal kord tutulumu ile seyreden merkezi sinir sisteminin (MSS) demiyelinizan bir hastalığıdır. Hastalık ilk olarak 19. yüzyılın sonlarında Devic tarafından bilateral optik nörit ve transvers miyelit ile seyreden ciddi, monofazik bir hastalık olarak tanımlanmış olup 1999'da ilk kez tanı kriterleri oluşturulmuştur.¹

Aquaporin-4 (AQP4) isimli su kanal proteini-ne karşı oluşan antikoru (AQP4-IgG) keşfedilmesi ile birlikte daha sonraları tanı kriterleri revize edilmiş ve en son 2015'te güncel tanı kriterleri belirlenmiştir. Periferik ve santral sinir sisteminde eksprese edilen AQP4, kan-beyin bariyerindeki astositik ayak çıkıntılarında yoğun olarak bulunmakla birlikte omuriliğin gri maddesinde, periakvaduktal ve periventriküler bölgelerinde bulunmaktadır.² AQP4-IgG, astrositler üzerinde bulunan su kanalı reseptörlerine bağlanıp kompleman ve hücre aracılı hasara yol açarak astrosit toksisitesine neden olmaktadır.³ Bunu, granülosit infiltrasyonu ve oligodendrosit hasarı izlemektedir.⁴ Sonuçta optik sinir ve omurilikte enflamas-

yon ve demiyelinizasyona yol açan bir immün kaskad başlatılmış olur.⁵

2015 yılında yayınlanan uluslararası konsensus NMOSD tanı kriterlerine göre; optik nörit (ON), longitudinal ekstensif trasnvers miyelit (LETM), area postrema sendromu (APS), beyin sapı, serebrum ve diensefalon sendromu olarak belirtilen kardinal bulgulardan en az birinin olması gerekmektedir. Bunun dışında, AQP4-IgG seronegatif ve seropozitif olarak da sınıflandırma yapılmıştır.⁶ Erişkin hastalar için düzenlenmiş olan bu kriterler, pediatrik popülasyon için de geçerli bulunmuştur. NMOSD ilişkili yüksek özür-lülük oranı da düşünüldüğünde, diğer demiyelinizan bozukluklardan ayrımının yapılarak erken evrede tedaviye başlanması açısından bu kriterlerin kullanımı oldukça önem arz etmektedir.

AQP4-IgG seronegatif NMOSD' li çocukların %20' sinden fazlasında miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikoru tespit edilmiş olup AQP4-IgG pozitif NMOSD' nin, MOG-IgG pozitif NMOSD' den daha nadir olduğu bildirilmiştir.^{7,8}

MS ve benzeri demiyelinizan hastalıklar, enfeksiyon, malignite ve vaskülit ilişkili hastalıklar

¹ Arş Gör. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., dr.elif.ksglyldrm@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3920-4847

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., htan@atauni.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3331-1828

Azatiopürin

Pürin analogu olan azatiopürin DNA sentezini engelleyerek T ve B hücrelerinin proliferasyonu- nu inhibe eder. NMOSD' li erişkinler ve az sayıda çocuk hastanın yer aldığı meta-analizde relapsı azalttığı gösterilmiştir.^{17,21} Çocuklardaki kullanım dozu 2-3mg/kg/g şeklindedir. Yan etkileri arasında; döküntü, saç dökülmesi, karaciğer enzimle- rinde yükselme, ciddi lökopeni, gastrointestinal yan etkiler yer almaktadır.⁹¹

Tosilizumab, ekulizumab ve gibi monoklonal antikorlar ise yeni tedavi seçenekleri olup, pedi- atrik popülasyonda kullanımı için etkinliği ve gü- venilirliği açısından ileri çalışma ve deneyimlere ihtiyaç vardır.

Destek Tedavi

Atak tedavisi ve hastalık modifiye edici tedavile- rin yanı sıra hastaların ek semptom ve şikayetle- ri de göz önünde bulundurularak destek tedavi ve rehabilitasyon programları da düzenlenmesi önerilmektedir. Demiyelinizan hastalıklarda sık yakınmalar arasında yer alan halsizlik, hayat ka- litesini ciddi anlamda etkilemekte olup anemi, hipotiroidi, vitamin eksikliği gibi diğer neden- ler ekarte edildikten sonra bu hastalara düzen- li egzersiz, uyku hijyeni ve davranışsal terapi ve seçili vakalarda modafinil kullanımı önerilmek- tedir.⁹² Nöropatik ağrı için gabapentin, amitrip- tilin; spastisite için ise baklofen ve fizyoterapi önerilmektedir.

SONUÇ

NMOSD tanısının 2015 yılında oluşturulan kri- terlere göre konulması önerilmektedir. Hem sa- bit hem de canlı CBA' nın AQP4-IgG' yi tespit etmede oldukça spesifik ve hassas olduğu göste- rilmiş olup diğer yöntemlerin kullanılması öne- rilmemektedir. Pozitif test sonuçlarının doğru- lanması genellikle tavsiye edilir ve hatta kırmızı bayrakların mevcut olması durumunda zorunlu

tutulmuştur. MRG, BOS, elektrofizyolojik ve OCT analizleri tanıyı desteklemede kullanılabil- mektedir. Negatif veya bilinmeyen AQP4-IgG durumu olan NMOSD için zorunlu MRG kri- terleri mevcuttur. Özellikle seronegatif NMOSD hastalarında ayırıcı tanıların dışlanması özel- likle dikkat edilmelidir. En önemli ayırıcı tanılar MOGAD, MS, nörosarkoidoz, paraneoplastik nörolojik sendromlar ve enfeksiyon hastalıkları- dır. Sonuç olarak, mevcut tanı kriterleri ile hasta- lığın antikor bakılarak ya da bakılmaksızın erken evrede tanı alması ve tedaviye erken başlanarak nörolojik disabilitenin minimuma indirgenmesi NMOSD' deki temel amaç olmalıdır.

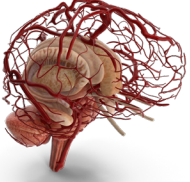
KAYNAKLAR

1. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al: The clinical course of neuromyelitis Optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53(5):1107- 1114, 1999.
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):473-7.
3. Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Roemer SF, Fryer JP, Kryzer TJ, et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology* (2007) 69(24):2221-31.
4. Kleiter I, Gold R. Present and future therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurotherapeutics* (2016) 13(1):70-83.
5. Nicchia GP, Pisani F, Simone L, Cibelli A, Mola MG, Dal Monte M, et al. Gliovascular modifications caused by aquaporin-4 deletion in the mouse retina. *Exp Eye Res* (2016) 146:259-68.
6. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al: Interna- tional consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol- ogy* 85(2):177-189, 2015
7. Tenenbaum S, Yeh EAGuthy-Jackson Foundation In- ternational Clinical C. Pediatric NMOSD: A review and position statement on approach to work-up and diag- nosis. *Front Pediatr* (2020) 8:339.
8. Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, et al. Update on the di- agnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol*. 2023 Jul;270(7):3341-3368.
9. Pittock S, Lennon V, Bakshi N, et al. Seroprevalence of aquaporin-4-IgG in a northern California popula- tion representative cohort of multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1433-1436.

10. Quek AM, McKeon A, Lennon VA, Mandrekar JN, Iorio R, Jiao Y, et al. Effects of age and sex on aquaporin-4 5. autoimmunity. *Arch Neurol*. 2012;69(8):1039–43.
11. Chitnis T, Ness J, Krupp L, et al: Clinical features of neuromyelitis Optica in children: US network of pediatric MS centers report. *Neurology* 86(3):245–252, 2016.
12. Tenembaum S, Chitnis T, Nakashima I, Collongues N, McKeon A, Levy M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology*. (2016) 87:S59–66.
13. 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) 79(2):206–16.
14. Absoud M, Lim MJ, Appleton R, Jacob A, Kitley J, Leite MI, et al. Paediatric neuromyelitis optica: clinical, MRI of the brain and prognostic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (2015) 86:470–2.
15. Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the united states: A multicenter analysis. *Arch Neurol* (2012) 69(9):1176–80.
16. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al: MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: An international update. *Neurology* 84(11):1165–1173, 2015.
17. Paolilo RB, Hacohen Y, Yazbeck E, et al: Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD: A multinational pediatric study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 7(5).
18. Lock JH, Newman NJ, Biousse V, Peragallo JH. Update on pediatric optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019 Nov;30(6):418–425.
19. Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, et al. Intracetable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2010;68:757–761.
20. Lechner C, Baumann M, Hennes EM, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (2016) 87:897–905.
21. Camera V, Messina S, Elhadd KT, et al: Early predictors of disability of paediatric-onset AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 93(1):101–111, 2022.
22. Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al: Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis Optica: Results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci* 306(1-2):82–90, 2011.
23. Jarius S and Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol* 2013; 23: 661–683.
24. Kim SM, Waters P, Woodhall M, et al. Utility of aquaporin-4 antibody assay in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 2013; 19: 1060–1067.
25. McKeon A, Lennon VA, Lotze T, et al: CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology* 71(2):93–100, 2008.
26. McKeon A, Lennon VA, Jacob A, et al: Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve* 39(1):87–90, 2009.
27. Waters P, McKeon A, Leite M, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* 2012; 78: 665–671.
28. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007; 130: 1235–1243.
29. Waters PJ, Pittock SJ, Bennett JL, et al. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol* 2014; 5: 290–303.
30. Cohen M, De Sèze J, Marignier R, et al. False positivity of anti aquaporin-4 antibodies in natalizumab-treated patients. *Mult Scler* 2016; 22: 1231–1234.
31. Poisson K, Moeller K, Fisher KS. Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Semin Pediatr Neurol*. 2023 Jul;46:101051.
32. Paolilo RB, Rimkus CM, da Paz JA, et al. Asymptomatic MRI lesions in pediatric-onset AQP4-IgG positive NMOSD. *Mult Scler Relat Disord* 68:104215, 2022
33. Wingerchuk DM and Lucchinetti CF. Comparative immunopathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 343–350.
34. Kim W, Park MS, Lee SH, et al. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Mult Scler* 2010; 16:1229–1236.
35. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*. 2015 Mar 17;84(11):1165–73.
36. Cortese R, Prados Carrasco F, Tur C, et al. Differentiating multiplesclerosis from AQP4-Neuromyelitis optica spectrum disorder andMOG-Antibody disease with imaging. *Neurology*. 2023;100:e308–e23.
37. Mealy MA, Whetstone A, Orman G, Izbudak I, Calabresi PA, Levy M. Longitudinally extensive optic neuritis as an MRI biomarker distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. (2015) 355:59–63.
38. Khanna S, Sharma A, Huecker J, et al. Magnetic resonance imaging of optic neuritis in patients with neuromyelitis optica versus multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol* 2012;32:216–220.
39. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006;63:964–968.
40. Chan KH, Tse CT, Chung CP, et al. Brain involvement in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Arch Neurol* 2011;68:1432–1439.
41. Marrodan M, Gaitan MI, Correale J. Spinal cord involvement in MS and other demyelinating diseases. *Biomedicines*. 2020;8:130.
42. Cassinotto C, Deramond H, Olindo S, Aveillan M, Sma-

- dja D, Cabre P. MRI of the spinal cord in neuromyelitis optica and recurrent longitudinal extensive myelitis. *J Neuroradiol* 2009;36:199–205.
43. Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, et al. Association of extension of cervical cord lesion and area postrema syndrome with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 2017;74:359–61.
 44. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805–815.
 45. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85:177–89.
 46. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol.* 2015;72:81–7.
 47. Asgari N, Skejoe HP, Lillevang ST, et al. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study. *BMC Neurol* 2013;13:33.
 48. Kim SM, Kim SJ, Lee HJ, et al. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017 Jul;10(7):265–289.
 49. Jarius S, Wildemann B and Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol* 2014; 176: 149–164.
 50. Krupp L, Tardieu M, Amato M, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013; 19: 1261–1267.
 51. Koelman D, Chahin S, Mar S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients: a retrospective, multicenter US study. *Neurology* 2016; 86: 2085–2093.
 52. Hyun J, Jeong I, Joung A, et al. Evaluation of the 2015 diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 2016; 86: 1772–1779.
 53. Zhang L, Wu A, Zhang B, et al. Comparison of deep gray matter lesions on magnetic resonance imaging among adults with acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2014; 20: 418–423.
 54. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002; 59: 499–505.
 55. Sato D, Nakashima I, Takahashi T, et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology* 2013; 80: 2210–2216.
 56. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum. *JAMA Neurol* 2015; 72: 81–87.
 57. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014; 82: 474–481.
 58. Kitley J, Woodhall M, Waters P, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012; 79: 1273–1277.
 59. Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflamm* 2018; 15:134.
 60. Kidd DP, Burton BJ, Graham EM, Plant GT. Optic neuropathy associated with systemic sarcoidosis. *Neurology.* (2016) 3.
 61. Flanagan EP, Kaufmann TJ, Krecke KN, et al. Discriminating long myelitis of neuromyelitis optica from sarcoidosis. *Ann Neurol* 2016; 79: 437–447.
 62. Kim SM, Waters P, Vincent A, et al. Sjogren's syndrome myelopathy: spinal cord involvement in Sjogren's syndrome might be a manifestation of neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009; 15: 1062–1068.
 63. Joseph F, Lammie G and Scolding N. CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology* 2007; 69: 644–654.
 64. Williams JN, Speyer CB, Kreps DJ, et al. Spinal cord syndromes in patients with systemic lupus erythematosus: differentiating lupus myelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Lupus.* (2019) 28:1656–62.
 65. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol* 2015; 16: e322–e332.
 66. Lee H, Kim DY, Shin H, et al. Spinal cord involvement in Behçet's disease. *Mult Scler* 2016; 22: 960–963.
 67. Al Sawaf A and Berger J. Longitudinally extensive transverse myelitis suspected for isolated Neuro-Behçet: a diagnostic conundrum. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 395–399.
 68. Kanoto M, Hosoya T, Toyoguchi Y, et al. Brain stem and cerebellar atrophy in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *Eur J Radiol* 2013; 82: 146–150.
 69. Kikuchi H, Takayama M and Hirohata S. Quantitative analysis of brainstem atrophy on magnetic resonance imaging in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *J Neurol Sci* 2014; 337: 80–85.
 70. Parker SE and Pula JH. Neurosyphilis presenting as asymptomatic optic perineuritis. *Case Rep Ophthalmol Med* 2012; 2012: 621872.
 71. Chilver-Stainer L, Fischer U, Hauf M, et al. Syphilitic myelitis: rare, nonspecific, but treatable. *Neurology* 2009; 72: 673–675.
 72. Baumann M, Hennes E, Schanda K, et al. Children with multiphasic disseminated encephalomyelitis and antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG): extending the spectrum of MOG antibody positive diseases. *Mult Scler* 2016; 22: 1821–1829.
 73. Chan KH, Lee CY. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int J Mol Sci* (2021) 22(16):8638.
 74. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquilino N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis: The eighth special issue. *J Clin Apher* (2019) 34(3):171–354.
 75. Abboud H, Petrak A, Mealy M, et al. Treatment of

- acute relapses in neuromyelitis optica: steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler*. 2016;22(2):185–92.
76. Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2019) 6(4):e572.
 77. Gombolay GY, Chitnis T. Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2018 May 2;20(6):19.
 78. Yu HH, Qin C, Zhang SQ, et al. Efficacy of plasma exchange in acute attacks of neuromyelitis Optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol* 350:577449, 2020.
 79. Siritho S, Nopsopon T, Pongpirul K: Therapeutic plasma exchange vs conventional treatment with intravenous high dose steroid for neuro- myelitis Optica spectrum disorders (NMOSD): a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 268(12):4549-4562, 2021.
 80. Kim SH, Kim W, Huh SY, et al. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-Aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol* (2013) 9(1):36–42.
 81. Savransky A, Rubstein A, Rios MH, et al. Prognostic indicators of improvement with therapeutic plasma exchange in pediatric demyelination. *Neurology* (2019) 93(22):e2065–e73.
 82. Shah YD, Eksambe P, Fomani K, et al. Feasibility & safety of plasma exchange in paediatric neuro-immunology: A single center experience. *Eur J Paediatr Neurol* (2020) 27:94–7.
 83. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of nmo spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2018) 89 (4):346–51.
 84. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the neuromyelitis optica study group (NEMOS). *J Neurol*. 2014;261(1):1–16.
 85. Zhou Y, Zhong X, Shu Y, et al. course, treatment responses and outcomes in Chinese paediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 28:213–220.
 86. Banwell B, Tenembaum S, Lennon VA, Ursell E, Kennedy J, Bar-Or A, et al. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology*. 2008;70(5):344–52.
 87. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1128–33.
 88. Chen H, Qiu W, Zhang Q, et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil and azathioprine as treatments for neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol*. 2017;24(1):219–26.
 89. Nosadini M, Alper G, Riney CJ, et al. Rituximab monitoring and redosing in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol* 66. *Neuroinflamm*. 2016;3(1):e188.
 90. Ghezzi A, Banwell B, Bar-Or A, et al: Rituximab in patients with pediatric multiple sclerosis and other demyelinating disorders of the CNS: Practical considerations. *Mult Scler* 27(12):1814-1822, 2021.
 91. Espiritu AI, Pasco PMD: Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis Optica spectrum disorder: A systematic review and meta- analysis. *Mult Scler Relat Disord* 33:22-32, 201.
 92. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology*. 2005;64(7):1139–43.



Bölüm 10

Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG) ile İlişkili Bozukluklar

Pınar SAKA ÜMİT¹
Bahadır KONUŞKAN²

GİRİŞ

Miyelin oligodendrosit glikoproteini, merkezi sinir sistemi (MSS)'nin miyelin oluşturan hücreleri olan oligodendrositler tarafından üretilen proteinlerden biridir (218 amino asitten oluşur). Miyelin temel proteini (MBP), proteolipid proteini (PLP) ve miyelinle ilişkili glikoprotein (MAG) ile birlikte MOG oligodendrosit yüzey membranlarının temel bir bileşenlerini oluşturmaktadır. Bu glikoproteinler miyelin kılıflarının oluşumu, bakımı ve parçalanmasında temel rollere sahiptir.¹ MOG aynı zamanda merkezi sinir sistemi (MSS) miyelin kılıflarının dış lamellerinde bulunan immünoglobulin ailesinin bir üyesidir. Hücre dışı boşlukla anatomik olarak yakın ilişkisi, bağışıklık hücreleriyle etkileşimine bağlı olarak nöroimmünolojik açıdan dikkatleri üzerine çekmiştir. Hayvan deneylerinde MOG peptidleri ve adjuvan enjekte edilmesi demiyelinizan MSS patolojisine yol açmıştır.¹

Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) ile ilişkili bozukluklar (MOGAD olarak da bilinir) nöroimmünolojide yeni tanımlanan hastalıklardır ve 2015 yılından beri patolojik olarak kabul edilmektedir. MOG-IgG, hem yetişkin

hem de çocuk hastalarda MSS'nin edinilmiş demiyelinizan sendromlarının (ADS) alt tiplerinde bulunmakla birlikte, hastalığın klinik spektrumunu, akut disemine ensefalomiyelit (ADEM), optik nörit (ON), transvers miyelit (TM) ve nöromiyelitis optika (NMO) gibi demiyelinizan hastalıklar oluşturmaktadır. 5 yaş altındaki çocuklarda sıklıkla tekrarlayan ADEM olarak ortaya çıkarken, daha büyük çocuklarda ve adolesanlarda tekrarlayan ON, TM ve NMO daha sık görülür.² Buna karşın, tipik multipl skleroz (MS) hastaları MOG antikoru açısından negatiftir.^{1,3} Sonuç olarak, MOG antikoru olan hastalar, MS'ten farklı inflamatuvar demiyelinizan durumları olan ayrı bir gruba ait olarak kabul edilmeye başlanmış ve MOG antikoru ile ilişkili hastalığın (MOGAD) uluslararası tanı kriterleri yakın zamanda yayınlanmıştır.¹

Doğru tanı için kullanılan anti-MOG antikoru laboratuvar testlerinin türü, MSS ile ilişkili tüm otoantikordlarda olduğu gibi, yeterli duyarlılık ve özgüllükte olmalıdır. İmmüno blot yöntemi ve ELISA teknikleri denatüre ve katlanmış proteinler arasında kesin bir ayrım yapmaz, Western blot ise sadece denatüre proteinler üzerindeki sürekli epitoplara karşı yönlendirilmiş antikoru tespit

¹ Arş. Gör. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Bölümü, drpinarsaka@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3871-6675,

² Doç. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, bahadirkonuskan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9845-6254

KAYNAKLAR

- De Mol C, Wong Y, Van Pelt E, Wokke B, Siepmann T, Neuteboom R, vd. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Mult Scler*. Haziran 2020;26(7):806-14.
- Nagireddy RBR, Kumar A, Singh VK, Prasad R, Pathak A, Chaurasia RN, vd. Clinico-radiological comparative study of Aquaporin-4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and MOG antibody associated disease (MOGAD): A prospective observational study and review of literature. *Journal of Neuroimmunology*. Aralık 2021;361:577742.
- Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, vd. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol*. 26 Haziran 2020;11:501.
- Waters P, Woodhall M, O'Connor KC, Reindl M, Lang B, Sato DK, vd. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. Haziran 2015;2(3):e89.
- Gklinos P, Dobson R. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Antibody Associated Disease: An Updated Review of the Clinical Spectrum, Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Management. *Antibodies*. 17 Mayıs 2024;13(2):43.
- Brill L, Ganelin-Cohen E, Dabby R, Rabinowicz S, Zohar-Dayana E, Rein N, vd. Age-Related Clinical Presentation of MOG-IgG Seropositivity in Israel. *Front Neurol*. 21 Ocak 2021;11:612304.
- Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernandez A, vd. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*. 01 Aralık 2017;140(12):3128-38.
- Boesen MS, Jensen PEH, Born AP, Magyari M, Nilsson AC, Hoei-Hansen C, vd. Incidence of pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in Denmark 2008-2018: A nationwide, population-based cohort study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Ağustos 2019;33:162-7.
- Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, Audoin B, Zephir H, Bourre B, vd. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study. *Neurology [Internet]*. 22 Mayıs 2018 [a.yer 10 Eylül 2024];90(21). Erişim adresi: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000005560>
- Cobo-Calvo A, Ruiz A, Rollet F, Arrambide G, Descamps R, Maillart E, vd. Clinical Features and Risk of Relapse in Children and Adults with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *Annals of Neurology*. Ocak 2021;89(1):30-41.
- Waters P, Fadda G, Woodhall M, O'Mahony J, Brown RA, Castro DA, vd. Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children With Demyelinating Syndromes. *JAMA Neurol*. 01 Ocak 2020;77(1):82.
- Hyun JW, Woodhall MR, Kim SH, Jeong IH, Kong B, Kim G, vd. Longitudinal analysis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in CNS inflammatory diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Ekim 2017;88(10):811-7.
- Amano H, Miyamoto N, Shimura H, Sato DK, Fujihara K, Ueno S, vd. Influenza-associated MOG antibody-positive longitudinally extensive transverse myelitis: a case report. *BMC Neurol*. Aralık 2014;14(1):224.
- Nakamura Y, Nakajima H, Tani H, Hosokawa T, Ishida S, Kimura F, vd. Anti-MOG antibody-positive ADEM following infectious mononucleosis due to a primary EBV infection: a case report. *BMC Neurol*. Aralık 2017;17(1):76.
- Vieira JP, Sequeira J, Brito MJ. Postinfectious Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Positive Optic Neuritis and Myelitis. *J Child Neurol*. Ekim 2017;32(12):996-9.
- Takai Y, Misu T, Kaneko K, Chihara N, Narikawa K, Tsuchida S, vd. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. *Brain*. 01 Mayıs 2020;143(5):1431-46.
- Höftberger R, Guo Y, Flanagan EP, Lopez-Chiriboga AS, Endmayr V, Hochmeister S, vd. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *Acta Neuropathol*. Mayıs 2020;139(5):875-92.
- Takai Y, Misu T, Fujihara K, Aoki M. Pathology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: a comparison with multiple sclerosis and aquaporin 4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Front Neurol*. 21 Temmuz 2023;14:1209749.
- Popescu BFGH, Lucchinetti CF. Pathology of Demyelinating Diseases. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 28 Şubat 2012;7(1):185-217.
- Hohlfeld R, Dornmair K, Mehl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. *The Lancet Neurology*. Mart 2016;15(3):317-31.
- Machado-Santos J, Saji E, Tröschner AR, Paunovic M, Liblau R, Gabriely G, vd. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain*. 01 Temmuz 2018;141(7):2066-82.
- Longbrake E. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Associated Disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. Ağustos 2022;28(4):1171-93.
- Asseger S, Hamblin J, Messina S, Mariano R, Siebert N, Everett R, vd. Prodromal headache in MOG-antibody positive optic neuritis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Mayıs 2020;40:101965.
- in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS), Pache F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Schumacher S, Lacheta A, vd. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50

- patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients. *J Neuroinflammation*. Aralık 2016;13(1):282.
25. Chen JJ, Flanagan EP, Jitrapaikulsan J, López-Chiriboga A (Sebastian) S, Fryer JP, Leavitt JA, vd. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues, and Outcome. *American Journal of Ophthalmology*. Kasım 2018;195:8-15.
 26. Kim SM, Woodhall MR, Kim JS, Kim SJ, Park KS, Vincent A, vd. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. Aralık 2015;2(6):e163.
 27. Chen JJ, Bhatti MT. Clinical phenotype, radiological features, and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G (MOG-IgG) optic neuritis. *Current Opinion in Neurology*. Şubat 2020;33(1):47-54.
 28. Pakeerathan T, Havla J, Schwake C, Salmen A, Bigi S, Abegg M, vd. Characteristic retinal atrophy pattern allows differentiation between pediatric MOGAD and MS after a single optic neuritis episode. *J Neurol*. Aralık 2022;269(12):6366-76.
 29. Jurynczyk M, Geraldles R, Probert F, Woodhall MR, Waters P, Tackley G, vd. Distinct brain imaging characteristics of autoantibody-mediated CNS conditions and multiple sclerosis. *Brain*. Mart 2017;140(3):617-27.
 30. Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, Morris PP, Sechi E, Zalewski NL, vd. Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody. *JAMA Neurol*. 01 Mart 2019;76(3):301.
 31. Martinez-Hernandez E, Guasp M, García-Serra A, Maudes E, Ariño H, Sepulveda M, vd. Clinical significance of anti-NMDAR concurrent with glial or neuronal surface antibodies. *Neurology* [Internet]. 02 Haziran 2020 [a.yer 12 Eylül 2024];94(22). Erişim adresi: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000009239>
 32. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, vd. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *The Lancet Neurology*. Mart 2023;22(3):268-82.
 33. Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, Tantsis EM, Reddel SW, Henderson AP, vd. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler*. Nisan 2016;22(4):470-82.
 34. Banks SA, Morris PP, Chen JJ, Pittock SJ, Sechi E, Kunchok A, vd. Brainstem and cerebellar involvement in MOG-IgG-associated disorder versus aquaporin-4-IgG and MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Nisan 2021;92(4):384-90.
 35. Lechner C, Baumann M, Hennes EM, Schanda K, Marquard K, Karenfort M, vd. Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Ağustos 2016;87(8):897-905.
 36. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, vd. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. Eylül 2013;19(10):1261-7.
 37. Bruijstens AL, Wendel EM, Lechner C, Bartels F, Finke C, Breu M, vd. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 – Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *European Journal of Paediatric Neurology*. Kasım 2020;29:41-53.
 38. Hennes EM, Baumann M, Schanda K, Anlar B, Bajer-Kornek B, Blaschek A, vd. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology*. 29 Ağustos 2017;89(9):900-8.
 39. Huppke P, Rostasy K, Karenfort M, Huppke B, Seidl R, Leiz S, vd. Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients. *Mult Scler*. Haziran 2013;19(7):941-6.
 40. Wong YYM, Hacohen Y, Armangue T, Wassmer E, Verhelst H, Hemingway C, vd. Paediatric acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis: disease course, treatment response and outcome. *Euro J of Neurology*. Mayıs 2018;25(5):782-6.
 41. Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S, Stathopoulos P, Reindl M, Dalakas MC. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. Ağustos 2015;2(4):e131.
 42. López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, Dubey D, McKeon A, Flanagan EP, vd. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol*. 01 Kasım 2018;75(11):1355.
 43. Lock JH, Newman NJ, Bioussé V, Peragallo JH. Update on pediatric optic neuritis. *Current Opinion in Ophthalmology*. Kasım 2019;30(6):418-25.
 44. Narayan RN, McCreary M, Conger D, Wang C, Greenberg BM. Unique characteristics of optical coherence tomography (OCT) results and visual acuity testing in myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody positive pediatric patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Şubat 2019;28:86-90.
 45. Hacohen Y, Mankad K, Chong WK, Barkhof F, Vincent A, Lim M, vd. Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in children. *Neurology*. 18 Temmuz 2017;89(3):269-78.
 46. Bruijstens AL, Breu M, Wendel EM, Wassmer E, Lim M, Neuteboom RF, vd. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 4 – Outcome of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *European Journal of Paediatric Neurology*. Kasım 2020;29:32-40.

47. Hintzen RQ, Dale RC, Neuteboom RF, Mar S, Banwell B. Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes: Features associated with multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 30 Ağustos 2016 [a.yer 09 Eylül 2024];87(9_Supplement_2). Erişim adresi: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000002881>
48. O'Connell K, Hamilton-Shield A, Woodhall M, Messina S, Mariano R, Waters P, vd. 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*. Ekim 2020;91(10):1126-8.
49. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, vd. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. Şubat 2018;17(2):162-73.
50. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, Nguyen TK, Merheb V, Fung VSC, vd. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Şubat 2018;89(2):127-37.



Bölüm 11

Optik Nörit

Elif YILDIRIM¹

Hüseyin TAN²

GİRİŞ

Optik nörit (ON), optik sinirin unilateral ya da bilateral inflamasyonu sonucunda oluşan ve görme bozukluğuna yol açan patolojik bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Multipl skleroz (MS), akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) veya nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD) gibi primer demiyelinizan bozukluklar ile birlikte görülebildiği gibi enfeksiyon ya da aşılama ilişkili ortaya çıkabilir ya da izole idiopatik olarak izlenebilir.¹ Enfeksiyonun kendisi direkt optik sinir tutulumu yapabilir ya da postenfeksiyöz, postaşılama ilişkili optik nörit gelişebilir. Bunlar tipik olarak monofaziktir ve otoimmün ON'lerin aksine uzun dönem immunsupresif kullanımı gerektirmez.^{2,3} Etiyolojik nedene ilişkin tedavi rejimleri değişebilmekle birlikte optik sinirin atrofiye olabilme ihtimali nedeni ile ON' de hızla tedaviye başlanması gerekmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Pediyatrik optik nörit nadirdir ve yıllık görülme oranı 100.000'de 0,15-0,57'dir.^{4,5} Postpubertal dönemde daha sık olarak görülmekte olup kızlarda

daha sıktır. Prepubertal dönemde ise kız erkek oranı eşittir.⁶ ON akut demiyelinizan olay ile başlayan çocukların yaklaşık dörtte birini oluşturur.

KLİNİK BULGULAR

ON' nin temel özellikleri arasında akut ya da subakut görme kaybı, renkli görmeye bozulma ve görme alanı defektleri yer alır. Aynı zamanda göz hareketlerinde ağrı da görülebilmekte olup pediatrik hastaların bu ağrıyı tanımlamakta zorlandığı ve baş ağrısı olarak tarif edebildiği de akılda tutulmalıdır. Görme kaybı genellikle saatler ile günler içinde meydana gelir ve 1 haftada maksimum düzeye ulaşır.⁷ Unilateral ya da bilateral tutulum olabilir. 10 yaş altındaki çocuklarda bilateral tutulum daha sıktır.⁸ Görme alanı testi (perimetri) sıklıkla 7 yaşından büyük çocuklarda uygulanabilir ancak 13 yaşından büyüklerde sonuçların daha güvenilir olduğu düşünülmektedir.¹ ON' de en sık santral skotom görülmekle birlikte her türlü görme alanı defekti görülebilir. Işık çakmaları, geometrik şekiller gibi pozitif semptomlar (fotopsi) daha çok retinal disfonksiyonu yansıtsa da ON' li hastaların bazılarında da görüldüğü bildirilmiştir.^{2,3,9} Çocuklarda, başlangıçtaki görme keskinliği

¹ Arş. Gör. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., dr.elif.ksglyldrm@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3920-4847

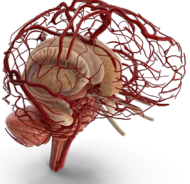
² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., htan@atauni.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-3331-1828

zamanlı olarak başlanabilir. Antibiyotik veya antiviral tedaviler tanısal görüntüleme, seroloji, kültürler veya BOS analizine göre uyarlanabilir veya kesilebilir.⁶² Kortikosteroidlerin azaltılmasından sonra nükseden bireylerde immünsüpresyon gerekir. MS için onaylanmış olan hastalık modifiye edici tedavilerin ON' de tek başına etkinliği bilinmemektedir. MOG veya NMO ilişkili optik nörit tedavisinde kullanılan diğer immünosupresanlar arasında azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil, rituksimab, IVIG ve plazma değişimi yer almaktadır.¹³

KAYNAKLAR

1. Yeh EA, Graves JS, Benson LA, Wassmer E, Waldman A. Pediatric optic neuritis. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S53-8.
2. Hickman S, Dalton C, Miller D, Plant G. Management of acute optic neuritis. *Lancet* 2002; 360: 1953-62.
3. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 1273-80.
4. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology* 2009; 72(3):232-239.
5. Ketelslegers IA, Catsman-Berrevorts CE, Neuteboom RF, et al. Incidence of acquired demyelinating syndromes of the CNS in Dutch children: a nationwide study. *J Neurol* 2012; 259(9):1929-1935.
6. Chirapapaian N, Borchert MS. Pediatric optic neuritis. *J Med Assoc Thai*. 2008 Mar;91(3):323-30.
7. Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, Kennedy J, Goia C, Banwell B. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology* 2006;67:258-262.
8. Waldman AT, Stull LB, Galetta SL, Balcer LJ, Liu GT. Pediatric optic neuritis and risk of multiple sclerosis: meta-analysis of observational studies. *J AAPOS* 2011; 15:441-446.
9. Beck RW, Trobe JD. What we have learned from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology*. 1995 Oct;102(10):1504-8.
10. Bonhomme GR, Waldman AT, Balcer LJ, et al. Pediatric optic neuritis: brain MRI abnormalities and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72:881-885.
11. Morales DS, Siatkowski RM, Howard CW, Warman R. Optic neuritis in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37:254-259.
12. Bonhomme GR, Mitchell EB. Treatment of pediatric optic neuritis. *Curr Treatment Options Neurol* 2012;14: 93-102
13. Petzold A, Fraser CL, Abegg M, et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2022 Dec;21(12):1120-1134.
14. Voitenkov V, Skripchenko N, Klimkin A. Visual pathways involvement in clinically isolated syndrome in children. *Int J Ophthalmol* 2015;8:382-384
15. Petzold A, Plant GT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: a systematic review of 122 cases reported. *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):17-26.
16. Fernandez Carbonell C, Benson L, Rintell D, Prince J, Chitnis T. Functional relapses in pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol* 2014;29:943-946.
17. Jarius S, Franciotta D, Paul F, et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation*. 2010; 7:52.
18. Van Hulst RA, Hasan D, Lachmann B. Intracranial pressure, brain PCO₂, PO₂, and pH during hypo- and hyperventilation at constant mean airway pressure in pigs. *Intensive Care Med*. 2002; 28:68-73.
19. Narula S, Liu GT, Avery RA, Banwell B, Waldman AT. Elevated cerebrospinal fluid opening pressure in a pediatric demyelinating disease cohort. *Pediatr Neurol*. 2015; 52:446-449.
20. Avery RA, Shah SS, Licht DJ, et al. Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children. *N Engl J Med*. 2010; 363:891-893.
21. Fernandes DB, Ramos R de IP, Falcochio C, Apóstolos-Pereira S, Callegaro D, Monteiro MLR. Comparison of visual acuity and automated perimetry findings in patients with neuromyelitis optica or multiple sclerosis after single or multiple attacks of optic neuritis. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2012;32(2):102-106.
22. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2006;63(3):390-396.
23. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*. 2015;84(11):1165-1173.
24. 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.
25. Kim S-M, Woodhall MR, Kim J-S, et al. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(6)
26. Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: brainstem involvement-frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):281.
27. Youl BD, Turano G, Miller DH, et al. The pathophysiology of acute optic neuritis. An association of gadolinium leakage with clinical and electrophysiological deficits. *Brain J Neurol*. 1991;114(Pt6):2437-2450.
28. 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 Neuroinflammation* 2016;13(1):280.

29. Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci* 2011;306(1-2):82-90.
30. Lin YC, Wang AG, Yen MY. Systemic lupus erythematosus-associated optic neuritis: clinical experience and literature review. *Acta Ophthalmol.* 2009 Mar;87(2):204-10.
31. Kidd, D.P. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, investigation and treatment. *Pract. Neurol.* 2020, 20, 199-212.
32. Baughman RP, Weiss KL, Golnik KC. Neuro-ophthalmic sarcoidosis. *Eye Brain.* 2012 Mar 13;4:13-25.
33. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007 Nov 22;357(21):2153-65.
34. Greco G, Colombo E, Gastaldi M, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibodies: Alternative Causes of Optic Neuritis. *Int J Mol Sci.* 2023 Nov 5;24(21):15986.
35. Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, et al. Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011 Dec;10(12):1065-73.
36. Heussinger N, Kontopantelis E, Gburek-Augustat J, et al. Oligoclonal bands predict multiple sclerosis in children with optic neuritis. *Ann Neurol.* 2015 Jun;77(6):1076-82.
37. Averseng-Peureaux D, Mizzi M, Colineaux H, et al. Paediatric optic neuritis: factors leading to unfavourable outcome and relapses. *Br J Ophthalmol.* 2018 Jun;102(6):808-813.
38. Kupersmith MJ, Alban T, Zeiffer B, Lefton D. Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. *Brain* 2002; 125(pt 4):812-822.
39. Kapoor R, Miller DH, Jones SJ, et al. Effects of intravenous methylprednisolone on outcome in MRI-based prognostic subgroups in acute optic neuritis. *Neurology* 1998;50(1):230-237.
40. Miller DH, Newton MR, van der Poel JC, et al. Magnetic resonance imaging of the optic nerve in optic neuritis. *Neurology* 1988;38(2):175-179.
41. Chen JJ, Flanagan EP, Jitrapakulsan J, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive optic neuritis: clinical characteristics, radiologic clues, and outcome. *Am J Ophthalmol* 2018;195:8-15. doi:10.1016/j.ajo.2018.07.020.
42. Bruijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 - Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Nov;29:2-13.
43. Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation.* 2018 May 3;15(1):134.
44. Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 Apr;22(4):470-82.
45. Wendel EM, Baumann M, Barisic N, et al. High association of MOG-IgG antibodies in children with bilateral optic neuritis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Jul;27:86-93.
46. Lock JH, Newman NJ, Biousse V, Peragallo JH. Update on pediatric optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019 Nov;30(6):418-425.
47. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85(2):177-189.
48. Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiol Rev* 2013; 93(4):1543-1562.
49. You Y, Zhu L, Zhang T, et al. Evidence of Muller Glial Dysfunction in Patients with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ophthalmology* 2019.
50. Absoud M, Lim MJ, Appleton R, et al. Paediatric neuromyelitis optica: clinical, MRI of the brain and prognostic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(4):470-472.
51. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al: The clinical course of neuromyelitis Optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53(5):1107- 1114, 1999
52. Tian G, Li Z, Zhao G, et al. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex in Patients with Optic Neuritis or Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders Using Optical Coherence Tomography in a Chinese Cohort. *J Ophthalmol* 2015; 2015:832784.
53. Mateo J, Esteban O, Martinez M, et al. The Contribution of Optical Coherence Tomography in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Front Neurol* 2017; 8:493.
54. Waters P, Reindl M, Saiz A, et al. Multicentre comparison of a diagnostic assay: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(9):1005-1015.
55. Yang J, Kim SM, Kim YJ, et al. Accuracy of the Fluorescence-Activated Cell Sorting Assay for the Aquaporin-4 Antibody (AQP4-Ab): Comparison with the Commercial AQP4-Ab Assay Kit. *PLoS One* 2016; 11(9)
56. Melamed E, Levy M, Waters PJ, et al. Update on biomarkers in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(4)
57. Günbey C, Konuşkan B. Optic neuropathies in childhood: a review of etiology and treatment. *Turk J Pediatr.* 2019;61(4):471-476.
58. Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, Austin TE, Hertz DP, Kuntz NL. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. *J Child Neurol.* 2011; 26:675-682.
59. Jayakody H, Bonthius DJ, Longmuir R, Joshi C. Pediatric optic neuritis: does a prolonged course of steroids reduce relapses? A preliminary study. *Pediatr Neurol.* 2014 Nov;51(5):721-5.
60. Hacohen Y, Banwell B. Treatment Approaches for MOG-Ab-Associated Demyelination in Children. *Curr Treat Options Neurol.* 2019 Jan 22;21(1):2.
61. Saitakis G, Chwalisz BK. Treatment and Relapse Prevention of Typical and Atypical Optic Neuritis. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 29;23(17):9769.
62. Bennett JL. Optic Neuritis. *Continuum (Minneapolis).* 2019 Oct;25(5):1236-1264.



Bölüm 12

Akut Transvers Miyelit

Mehmet ALÇI¹

Ahmet Sami GÜVEN²

GİRİŞ

Akut Transvers Miyelit (ATM) immün aracılı demiyelinizasyon sonucu spinal kord hasarına bağlı oluşan motor, duyuşal ve/veya otonomik işlev bozukluğu olarak tanımlanmaktadır.¹ Semp-tomlar genellikle saatler veya günler içinde gelişir ve daha sonra birkaç günden birkaç haftaya kadar progresyon gösterir.²

ATM nadir bir nörolojik durum olup insidansı yaklaşık 100.000'de 3'tür. Hastaların bir kısmında tam iyileşme gözlenirken, bazı çalışmalarda hastaların üçte ikisine kadar orta ila şiddetli derecede rezidüel nörolojik defisitlere neden olabileceği bildirilmiştir.³ ATM bazı edinsel demiyelinizan sendromlar, sistemik inflamatuvar hastalıklar, neoplastik ve enfeksiyöz sebepler ile ilişkilendirilmiş olup etiyoloji belirlenememesi durumunda idiopatik ATM olarak sınıflandırılır.¹ Akut transvers miyelit vakalarının yaklaşık %20'si çocuklar da görülür.⁴

ATM, akut kompresyon dışı miyelopatiler içerisinde yer alır. Vasküler, enfeksiyöz, otoimmün, inflamatuvar, neoplastik ve metastatik bozukluklar da akut kompresyon dışı miyelo-

patilerin olası nedenleri arasındadır. ATM, akut dissemine ensefalomiyelit (ADEM), multipl skleroz (MS) veya nöromiyelitis optika (NMO) gibi Merkezi Sinir Sisteminin (MSS) demiyelinizan hastalıklarının bir parçası olarak ortaya çıkabileceği gibi; izole bir durum olarak da görülebilir. Başvuru anında klinik olarak pek çok benzerlik bulunması nedeniyle bu bozukluklar ilk başta ATM olarak değerlendirilebilir.⁵ ATM ile ilişkili olabilen etiyolojik nedenler dışlandıktan sonra, bir grup hastada hiçbir neden ortaya konulamaz. İdiopatik ATM olarak sınıflandırılan bu grup için 2002 yılında Transvers Miyelit Konsorsiyumu Çalışma Grubu (TMCWG) tarafından tanı kriterleri geliştirilmiştir.⁶ Ancak bu kriterler otoantikorların keşfedilmesinden önce ortaya konulduğu için güncel bilgiler ışığında yeniden değerlendirmeye ihtiyaç vardır.¹

Başlangıçta idiopatik ATM tanısı alan hastaların bir kısmı daha sonra miyelopati kliniğini açıklayacak başka spesifik tanılar almıştır.^{2,7} Hastaların yarısında önceden enfeksiyon vardır.^{7,8} Otoimmün bozukluklar, özellikle Sistemik lupus eritematozus (SLE), Behçet hastalığı, Ankilozan spondilit, Sjögren sendromu ve Antifosfolipid antikor sendromu, transvers miyelitin (TM) bili-

¹ Uzm. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., mehmatalci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3284-688X

² Prof. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., asamiguven@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6085-1582

hastaya steroid tedavisiyle eş zamanlı olarak TPD yapmayı tercih eden merkezler de vardır.^{20,33} Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde kullanılan diğer müdahaleler arasında IV immünoglobulin (IVIg) ve siklofosamid yer almaktadır.^{20,33,34}

PROGNOZ

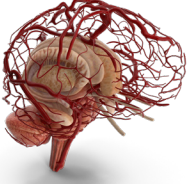
ATM'nin en sık görülen uzun vadeli komplikasyonları idrar, motor veya duyu fonksiyon bozukluklarıdır.⁴ ATM tanılı çocukların küçük bir yüzdesine daha sonra diğer demiyelinizan hastalıklar, özellikle NMO veya MS tanısı konur. NMO'ya bağlı myeliti olan hastalarda nüks sayısını azaltmak için Rituksimab düşünülebilir.²⁴

Çocukların çoğunda prognoz iyidir. Prognozu etkileyen bir çok faktör bulunur.⁴ Akut transvers miyelit sonrası semptomların hızlı ilerlemesi, sırt ağrısı ile spinal şok varlığı ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyel testinde merkezi iletimin olmaması kötü prognoz göstergeleri arasında yer alır.⁶ Buna karşılık, plazma değişiminin erken başlatılması ve hastaneden taburculuk sırasında iyileşme, iyi prognoz göstergeleridir.^{2,35}

KAYNAKLAR

- Karakayalı B, Almus E, Ünver O. Akut transvers miyelit ve ayırıcı tanı. Canpolat M, editör. Nöroimmünoloji. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.102-12.
- West TW. Transverse myelitis--a review of the presentation, diagnosis, and initial management. *Discov Med*. 2013 Oct;16(88):167-77. PMID: 24099672.
- West TW, Hess C, Cree BA. Acute transverse myelitis: demyelinating, inflammatory, and infectious myelopathies. *Semin Neurol*. 2012;32(2):97-113. doi: 10.1055/s-0032-1322586.
- Wolf VL, Lupo pj, Lotze TE. Pediatric acute transverse myelitis overview and differential diagnosis. *j Child Neurol*. 2012;27(11):1426-36. doi: 10.1177/0883073812452916.
- Alper G, Petropoulou KA, Fitz CR, Kim Y. Idiopathic acute transverse myelitis in children: an analysis and discussion of MRI findings. *Mult Scler*. 2011;17(1):74-80. doi: 10.1177/1352458510381393.
- Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002;59:499-505
- Beh SC, Greenberg BM, Frohman T, Frohman EM. Transverse myelitis. *Neurol Clin*. 2013 Feb;31(1):79-138. doi: 10.1016/j.ncl.2012.09.008. PMID: 23186897; PMCID: PMC7132741.
- Bhat A, Naguwa S, Cheema G, et al. The epidemiology of transverse myelitis. *Autoimmun Rev* 2010;9:A395-9.
- Sa MJ. Acute transverse myelitis: a practical reappraisal. *Autoimmun Rev* 9(2):128-131, 2009
- Ditunno JF, Little JW, Tessler A, et al. Spinal shock revisited: a four-phase model. *Spinal Cord* 2004;42(7):383-95
- Rodríguez Y, Rojas M, Pacheco Y, et al. guillain-Barré syndrome, transverse myelitis and infectious diseases. *Cell Mol Immunol*. 2018;15(6):547-62. doi: 10.1038/cmi.2017.142.
- Kaplin AI, Krishnan C, Deshpande DM, Pardo CA, Kerr DA. Diagnosis and management of acute myelopathies. *Neurologist*. 2005;11:2-18.
- Zhang J, Vandevyver C, Stinissen P, Mertens N, van den Berg-Loonen E, Raus J. Activation and clonal expansion of human myelin basic protein-reactive T cells by bacterial superantigens. *J Autoimmun*. 1995;8:615-632.
- Hong SC, Waterbury G, Janeway CA. Different superantigens interact with distinct sites in the Vbeta domain of a single T cell receptor. *J Exp Med*. 1996;183:1437-1446.
- Vanderlugt CL, Begolka WS, Neville KL, et al. The functional significance of epitope spreading and its regulation by co-stimulatory molecules. *Immunol Rev*. 1998;164:63-72
- Brocke S, Hausmann S, Steinman L, Wucherpfennig KW. Microbial peptides and superantigens in the pathogenesis of autoimmune diseases of the central nervous system. *Semin Immunol*. 1998;10(1):57-67. doi: 10.1006/smim.1997.0105.
- Román gC, Gracia F, Torres A, Palacios A, Gracia K, Harris D. Acute transverse myelitis (ATM):clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222). *Front Immunol*. 2021;12:653786. doi: 10.3389/fimmu.2021.653786.
- Kaur H, Mason JA, Bajracharya M, et al. Transverse myelitis in a child with COVID-19. *pediatr Neurol*. 2020;112:5-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.07.017
- Choi KH, Lee KS, Chung SO, et al. Idiopathic transverse myelitis: MR characteristics. *AJNR*. 1996;17:1151-1160
- Absoud M, Greenberg BM, Lim M, Lotze T, Thomas T, Deiva K. pediatric transverse myelitis. *Neurology*. 2016;87(9 Suppl 2):S46-52. doi: 10.1212/WNL.0000000000002820.)
- al Deeb SM, Yaqub BA, Bruyn GW, Biary NM. Acute transverse myelitis. A localized form of postinfectious encephalomyelitis. *Brain*. 1997;120:1115-1122. [PubMed] [Google Scholar]
- Sheerin F, Collison K, Quaghebeur G. Magnetic resonance imaging of acute intramedullary myelopathy: radiological differential diagnosis for the on-call radiologist. *Clin Radiol*. 2009;64:84-94.
- Scott TF. Nosology of idiopathic transverse myelitis syndromes. *Acta Neurol Scand* 2007;115:371-6.

24. Scott TF, Frohman EM, de Seze J, et al. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Transverse Myelitis 115 Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;77(24):2128–34.
25. Scott TF, Kassab SL, Singh S. Acute partial transverse myelitis with normal cerebral magnetic resonance imaging: transition rate to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(4):373–7
26. Frohman EM, Wingerchuk DM. Clinical practice. Transverse myelitis. *N Engl J Med* 2010;363(6):564–72.
27. Kumar N. Pearls: myelopathy. *Semin Neurol* 30(1):38–43, 2010.
28. Desanto J, Ross JS. Spine infection/inflammation. *Radiol Clin North Am* 49(1):105–127, 2011.
29. Collongues N, Marignier R, Zephir H, et al. Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology* 74(9):736–742, 2010.
30. Lopez Chiriboga S, Flanagan Ep. Myelitis and other autoimmune myelopathies. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2021;27(1):62–92. doi: 10.1212/CON.0000000000000900.
31. Greenberg BM, Krishnan C, Harder L. New onset transverse myelitis diagnostic accuracy and patient experiences. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:42–4. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.046.
32. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021;397(10280):1214–28. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00517-1.
33. Noland DK, Greenberg BM. Safety and efficacy of plasma exchange in pediatric transverse myelitis. *Neurol Clin pract*. 2018;8(4):327–30. doi: 10.1212/Cpj.0000000000000480.)
34. Deiva K, Absoud M, Hemingway C, et al. Acute Idiopathic transverse myelitis in children: early predictors of relapse and disability. *Neurology* 2015;84:341–349.
35. Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 73(12):949–953, 2009.



Bölüm 13

Pediatric Otoimmün Ensefalit

Çağatay GÜNEY¹
Uluç YİŞ²

GİRİŞ

Otoimmün ensefalit (OE), giderek daha fazla tanınan bir grup inflamatuvar beyin hastalığını ifade eder.¹ OE'li çocuklar, merkezi sinir sistemine karşı gelişen anormal bir immün yanıt sonucunda akut veya subakut başlangıçlı nöropsikiyatrik semptomlar sergilerler.² Birçok OE, sinaptik reseptörler ve iyon kanalları gibi ekstraselüler antijenlere yönelik antikorlarla ilişkilidir.^{2,3} Ekstraselüler antijenlere bağlanan otoantikorlar genellikle patojeniktir, oysa intraselüler antijenlere bağlanan antikorlar patojenik kabul edilmez, bunun yerine genel otoimmünite belirteçleridir.³

OE'li çocuklarda çeşitli antikorlar tanımlanmıştır. Günümüzde, çocuklarda en yaygın otoantikorlar N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR), miyelin oligodendrosit glikoproteini (MOG) ve glutamik asit dekarboksilaz 65'e (GAD65) karşı gelişir.⁴ Bununla birlikte, OE klinik fenotipi gösteren her çocuğun bilinen bir otoantikoru olmayabileceği de bilinmektedir.^{1,3-5} Antikor testleri süreçte yardımcı olsa da tanı, hastalıkla uyumlu klinik öykünün ve destekleyici tanı testlerinin bir kombinasyonuna dayanır. Farklı OE tipleri olması, diğer inflamatuvar beyin hastalıkları, en-

feksiyonlar, metabolik hastalıklar ve psikiyatrik bozukluklar arasında klinik tablonun benzerliği nedeniyle tanı aşaması birçok zorluk barındırır. Bu durum, özellikle çocuklarda normal davranış değişikliklerinin karmaşıklığı ve küçük yaştaki çocukların semptomlarını ifade etme konusundaki sınırlı kapasiteleri nedeniyle daha da güçleşir. Ayrıca yetişkin OE vakalarına kıyasla çocuklar semptomlar, paraklinik bulgular, komorbiditeler, tedavi yanıtı ve prognoz açısından önemli farklılıklar gösterebilir.⁴⁻⁸ Pediatric OE'nin erken tanınması büyük önem taşır, çünkü tedavideki gecikmeler prognozu kötüleştirir ve kalıcı nörokognitif bozukluk riskini artırır.^{4,9,10}

Bu bölümde, güncel literatür ışığında, çocuklarda OE'de semptom ve bulgular, tanısal yöntemler, tedavi seçenekleri ve prognoz ile ilişkili bilgiler sunulmuş olup seronegatif ve seropozitif olgularda tanısal algoritma önerisi verilmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

OE'nin epidemiyolojik verileri, hastalığın değişken klinik tablosu ve sorumlu olan çok sayıda antikor nedeniyle yeterince bildirilememektedir. Ancak son veriler tüm ensefalit olgularının

¹ Uzm. Dr., Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, cagataygunaymd@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7860-6297

² Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., ulyis@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-8355-141

Yoğun rehabilitasyon, önemli işlevsel iyileşmeler ve hatta tam iyileşme sağlayabilir; ancak devam eden bilişsel bozukluklar ve hafıza eksiklikleri sıkça gözlenir. Nöropsikolojik değerlendirme ve rehabilitasyon şiddetle teşvik edilmelidir.⁷⁵

SONUÇ

Pediatrik OE tanı ve tedavi yaklaşımları, anti-NMDAR'ye karşı antikörlerin keşfinden bu yana büyük bir ilerleme kaydetmiştir. Güvenilir antikör tespit yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte, OE ile ilişkili semptomları olan hastalarda otoantikörleri daha güvenle tanımlamak mümkün hale gelmiştir. Anti-NMDAR ensefaliti, bilinen antikör aracılı OE türleri arasında en yaygın olanıdır; ancak çocuklarda birçok farklı OE sendromu da görülebilir. Özellikle, çocuklarda MOG-pozitif OE giderek daha fazla tanınmaktadır. Pediatrik OE'de tümörler nadir görülmekle birlikte, tümör çıkarılmasının tam iyileşmeye katkı sağlayabileceği göz önünde bulundurularak, tüm çocuklarda tümör değerlendirmesi önerilmektedir. OE semptomları ile başvuran tüm çocuklarda, OE ile ilişkili en yaygın otoantikörlerin yanı sıra OE'yi taklit edebilecek diğer olası nedenler de değerlendirilmelidir. Yüksek klinik şüphe bulunan çocuklarda ampirik tedaviye başlanması, en iyi sonuçların elde edilmesi açısından önemlidir. Semptomatik tedaviler ve yoğun rehabilitasyon, en iyi iyileşme süreci için bireysel olarak hastaya özel uyarlanmalıdır.

Gelecekte, OE tedavisine yönelik en etkili yaklaşımları belirlemek için özellikle çok merkezli iş birlikleri ile randomize klinik çalışmalar yoluyla yapılacak araştırmalar gereklidir. OE yönetiminde kritik bileşenler olan fiziksel ve bilişsel rehabilitasyon, genel iyileşmeyi artırmak amacıyla daha ayrıntılı incelenmelidir. Hastalığın altında yatan patogenezi aydınlatmak ve pediatrik OE'ye dair anlayışımızı genişletmek için, yeni hastalık yapıcı otoantikörleri belirlemek üzere daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Van Mater H. Pediatric inflammatory brain diseases: A diagnostic approach. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(5): 553-561. doi:10.1097/BOR.0000000000000092
2. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(9): 840-851. doi:10.1056/nejmra1708712
3. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol Rev*. 2017;97(2): 839-887. doi:10.1152/PHYSREV.00010.2016
4. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(2). doi:10.1212/NXI.0000000000000663
5. McKeon A, Lennon VA. Paediatric autoimmune encephalopathies: A lot done, more to do. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(7): 709. doi:10.1136/jnnp-2012-304458
6. Suleiman J, Dale RC. The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(5): 431-440. doi:10.1111/dmcn.12647
7. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: A systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(12): 1391-1419. doi:10.1586/14737175.2015.1115720
8. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol*. 2012;27(11): 1460-1469. doi:10.1177/0883073812448838
9. Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis - Clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *Journal of Pediatrics*. 2013;162(4). doi:10.1016/j.jpeds.2012.10.011
10. Byrne S, Walsh C, Hacohen Y, et al. Earlier treatment of nmdar antibody encephalitis in children results in a better outcome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(4): 1-3. doi:10.1212/NXI.0000000000000130
11. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the california encephalitis project. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(7): 899-904. doi:10.1093/cid/cir1038
12. Granerod J, Dphil A, Clewley JP, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. Published online 2010. doi:10.1016/S1473
13. De Bruijn MAAM, Bruijstens AL, Bastiaansen AEM, et al. Pediatric autoimmune encephalitis: Recognition and diagnosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(3). doi:10.1212/NXI.0000000000000682
14. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: Clues for pathogenesis. *Brain*. 2012;135(5): 1622-1638. doi:10.1093/brain/aws082

15. Dalmau J, Bataller L. *Clinical and Immunological Diversity of Limbic Encephalitis: A Model for Paraneoplastic Neurologic Disorders*.
16. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. *Encephalitis and Antibodies to Synaptic and Neuronal Cell Surface Proteins*.; 2011. www.neurology.org
17. Prüss H, Finke C, Hölte M, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol*. 2012;72(6): 902-911. doi:10.1002/ana.23689
18. Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: Manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3): 327-333. doi:10.1097/WCO.0000000000000445
19. Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(11): 1544-1549. doi:10.1136/jnnp.2004.049676
20. Sellner J, Dvorak F, Zhou Y, et al. Acute and long-term alteration of chemokine mRNA expression after anti-viral and anti-inflammatory treatment in herpes simplex virus encephalitis. *Neurosci Lett*. 2005;374(3): 197-202. doi:10.1016/j.neulet.2004.10.054
21. Hardy D. Autoimmune Encephalitis in Children. *Pediatr Neurol*. 2022;132: 56-66. doi:10.1016/J.PEDIATR-NEUROL.2022.05.004
22. Gültekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. *Paraneoplastic Limbic Encephalitis: Neurological Symptoms, Immunological Findings and Tumour Association in 50 Patients*. Vol 123.; 2000.
23. Wang H. Anti-NMDA receptor encephalitis and vaccination. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1). doi:10.3390/ijms18010193
24. Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Estivill Torrés G, Serrano-Castro P. Response to immunotherapy in anti-IgLON5 disease: A systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2020;141(4): 263-270. doi:10.1111/ane.13207
25. Desestret V, Pascual O, Honnorat J. A mouse model of autoimmune encephalitis. *Brain*. 2015;138(1): 5-8. doi:10.1093/brain/awu342
26. Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2014;75(3): 411-428. doi:10.1002/ana.24117
27. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009;66(1): 11-18. doi:10.1002/ana.21756
28. Burr T, Barton C, Doll E, Lakhota A, Sweeney M. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Associated With COVID-19 Infection in a Toddler. *Pediatr Neurol*. 2021;114: 75-76. doi:10.1016/j.pediatr-neurol.2020.10.002
29. Armangue T, Spatola M, Vlasea A, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2018;17(9): 760-772. doi:10.1016/S1474-4422(18)30244-8
30. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2): 157-165. doi:10.1016/S1474-4422(12)70310-1
31. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014;13(2): 167-177. doi:10.1016/S1474-4422(13)70282-5
32. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(5). doi:10.1212/NXI.0000000000001052
33. Nosadini M, Granata T, Matricardi S, et al. Relapse risk factors in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(9): 1101-1107. doi:10.1111/dmcn.14267
34. Dhamija R, Renaud DL, Pittock SJ, et al. Neuronal Voltage-Gated Potassium Channel Complex Autoimmunity in Children. *Pediatr Neurol*. 2011;44(4): 275-281. doi:10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2010.10.015
35. Haberlandt E, Bast T, Ebner A, et al. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2011;96(2): 186-191. doi:10.1136/adc.2010.183897
36. López-Chiriboga AS, Klein C, Zekeridou A, et al. LGI1 and CASPR2 neurological autoimmunity in children. *Ann Neurol*. 2018;84(3): 473-480. doi:10.1002/ana.25310
37. Hutchinson M, Waters P, McHugh J, et al. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: A novel glycine receptor antibody. *Neurology*. 2008;71(16): 1291-1292. doi:10.1212/01.wnl.0000327606.50322.f0
38. Martinez-Martinez P, Molenaar PC, Losen M, De Baets MH. Glycine receptor antibodies in PERM: A new channelopathy. *Brain*. 2014;137(8): 2115-2116. doi:10.1093/brain/awu153
39. Quek AML, O'Toole O. Encephalitis associated with autoantibodies binding to γ -aminobutyric acid-A, γ -aminobutyric acid-B and glycine receptors: Immunopathogenic mechanisms and clinical characteristics. *Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(3): 86-92. doi:10.4103/2347-8659.170633
40. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: A case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2014;13(3): 276-286. doi:10.1016/S1474-4422(13)70299-0
41. Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA B receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. Published online 2010: 67. doi:10.1016/S1474
42. Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al. *Encephalitis and GABA B Receptor Antibodies Novel Findings in a New Case Series of 20 Patients*.; 2013.
43. Jeffery OJ, Lennon VA, Pittock SJ, Gregory JK, Britton JW, Mckeon A. *GABA B Receptor Autoantibody Frequency in Service Serologic Evaluation*.; 2013.

44. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer M, et al. *Antibodies to Metabotropic Glutamate Receptor 5 in the Ophelia Syndrome From the Departments of Neurology (Supplemental Data at Www.Neurology.Org Supplemental Data Podcast; 2011. www.neurology.org*
45. Peschl P, Bradl M, Höftberger R, Berger T, Reindl M. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: Deciphering a target in inflammatory demyelinating diseases. *Front Immunol.* 2017;8(MAY). doi:10.3389/fimmu.2017.00529
46. Hegen H, Reindl M. Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13. doi:10.1177/1756286420945135
47. Hacohen Y, Absoud M, Deiva K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies are associated with a non-MS course in children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(2):e81. doi:10.1212/NXL.0000000000000081
48. Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernandez 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. doi:10.1016/S1474-4422(19)30488-0
49. Wegener-Panzer A, Cleaveland R, Wendel EM, et al. Clinical and imaging features of children with autoimmune encephalitis and MOG antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(4). doi:10.1212/NXI.0000000000000731
50. Martinez-Hernandez E, Guasp M, García-Serra A, et al. Clinical significance of anti-NMDAR concurrent with glial or neuronal surface antibodies. *Neurology.* 2020;94(22):E2302-E2310. doi:10.1212/WNL.0000000000009239
51. Waters P, Fadda G, Woodhall M, et al. Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children with Demyelinating Syndromes. *JAMA Neurol.* 2020;77(1): 82-93. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2940
52. Hacohen Y, Wong YY, Lechner C, et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-Associated disease. *JAMA Neurol.* 2018;75(4): 478-487. doi:10.1001/jamaneurol.2017.4601
53. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol.* 2017;81(2): 298-309. doi:10.1002/ana.24881
54. Fang H, Hu W, Jiang Z, et al. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy in Children: A Retrospective Analysis of 35 Cases. *Front Immunol.* 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.761354
55. Oxon D, JELLINEK DM Oxon EH, BALL Lond K. *HASHIMOTO'S DISEASE AND ENCEPHALOPATHY LORD BRAIN.* Vol 62.; 1957.
56. Zhou JY, Xu B, Lopes J, Blamoun J, Li L. Hashimoto encephalopathy: literature review. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(3): 285-290. doi:10.1111/ane.12618
57. Lee J, Yu HJ, Lee J. Hashimoto encephalopathy in pediatric patients: Homogeneity in clinical presentation and heterogeneity in antibody titers. *Brain Dev.* 2018;40(1): 42-48. doi:10.1016/j.braindev.2017.07.008
58. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4): 391-404. doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9
59. Adams A V, Mooneyham GLC, Van Mater H, Gallentine W. Evaluation of Diagnostic Criteria for Hashimoto Encephalopathy Among Children and Adolescents. *Pediatr Neurol.* 2020;107: 41-47. doi:10.1016/J.PEDIATR-NEUROL.2019.12.011
60. Laurent C, Capron J, Quillerou B, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12): 1129-1133. doi:10.1016/J.AUT-REV.2016.09.008
61. Mattozzi S, Sabater L, Escudero D, et al. Hashimoto encephalopathy in the 21st century. *Neurology.* 2020;94(2): E217-E224. doi:10.1212/WNL.0000000000000875
62. Langer JE, Lopes MBS, Fountain NB, et al. An unusual presentation of anti-Hu-associated paraneoplastic limbic encephalitis. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(9): 863-866. doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04221.x
63. Hardy D. Autoimmune Encephalitis in Children. *Pediatr Neurol.* 2022;132: 56-66. doi:10.1016/J.PEDIATR-NEUROL.2022.05.004
64. Mrabet S, Ben Achour N, Kraoua I, et al. Anti-Ma2-encephalitis in a 2 year-old child: A newly diagnosed case and literature review. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2015;19(6): 737-742. doi:10.1016/J.EJPN.2015.06.005
65. Vinke AM, Schaper FLWVJ, Vlooswijk MCG, et al. Anti-GAD antibodies in a cohort of neuropsychiatric patients. *Epilepsy & Behavior.* 2018;82: 25-28. doi:10.1016/J.YEbeh.2018.03.004
66. Akman CI, Patterson MC, Rubinstein A, Herzog R. Limbic encephalitis associated with anti-GAD antibody and common variable immune deficiency. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(7): 563-567. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.03217.x
67. Mishra N, Rodan LH, Nita DA, Gresa-Arribas N, Kobayashi J, Benseler SM. Anti-glutamic acid decarboxylase antibody associated limbic encephalitis in a child: Expanding the spectrum of pediatric inflammatory brain diseases. *J Child Neurol.* 2014;29(5): 677-683. doi:10.1177/0883073813500527
68. Korff CM, Parvex P, Cimasoni L, et al. *Encephalitis Associated With Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibodies in a Child A Treatable Condition?* <http://www.archneurol.com>
69. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: Diagnostic clues for this association. *Brain.* 2008;131(10): 2553-2563. doi:10.1093/brain/awn183

70. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol.* 2014;13(2): 195-205. doi:10.1016/S1474-4422(13)70260-6
71. Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement. *Brain.* 2005;128(3): 454-471. doi:10.1093/brain/awh415
72. Gadian J, Eyre M, Konstantoulaki E, et al. Neurological and cognitive outcomes after antibody-negative autoimmune encephalitis in children. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(5): 649-653. doi:10.1111/dmcn.15101
73. Blinder T, Lewerenz J. Cerebrospinal fluid findings in patients with autoimmune encephalitis-a systematic analysis. *Front Neurol.* 2019;10(JUL). doi:10.3389/fneur.2019.00804
74. Haberlandt E, Ensslen M, Gruber-Sedlmayr U, et al. Epileptic phenotypes, electroclinical features and clinical characteristics in 17 children with anti-NMDAR encephalitis. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2017;21(3): 457-464. doi:10.1016/j.ejpn.2016.11.016
75. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: Proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(8):897-907. doi:10.1136/jnnp-2020-325302



Bölüm 14

Otoimmün Hastalıklarda Başağrısı

Yasemin SANCAK¹

Hüseyin KILIÇ²

| GİRİŞ

Çocukluk çağında baş ağrısı, migren ve gerilim tipi baş ağrısı gibi primer nedenlerle ortaya çıkabileceği gibi, çeşitli sistemik hastalıkların bir belirtisi olarak sekonder de gelişebilir. Özellikle otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklarda baş ağrısı sık görülen bir semptomdur ve bu durum çocuk hastalar için ciddi bir yaşam kalitesi kaybına neden olabilir.¹ Otoimmün hastalıklar, bağışıklık sisteminin kendi dokularına karşı saldırıya geçmesiyle ortaya çıkar. Bu tür hastalıklar, sistemik inflamasyon ile karakterizedir ve beyin gibi merkezi sinir sistemi yapılarında iltihaplanma, damar hasarı veya sitokin salınımı yoluyla baş ağrısına yol açabilir.² Çocuklarda görülen otoimmün hastalıklarda baş ağrısının varlığı, hastalığın sistemik aktivitesi ve tedavi gereksinimini gösteren önemli bir bulgu olarak değerlendirilmektedir.³

Sistemik lupus eritematozus (SLE), juvenil idiyopatik artritis (JIA), santral sinir sistemi vaskülit ve neonatal başlangıçlı multisistemik inflammatuar hastalık (NOMID), çocukluk çağında baş ağrısına neden olabilecek önemli otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklar arasında yer alır.^{4,5} Natoli ve arkadaşlarının çalışmasında vurgulandığı gibi,

nöropsikiyatrik tutulum SLE hastalarında baş ağrısının sık görülen bir semptom olmasına katkıda bulunur.⁴ Benzer şekilde, Benseler ve arkadaşlarının incelediği santral sinir sistemi vaskülit, çocuklarda baş ağrısı ile kendini gösterebilir.⁵ Bu hastalıkların baş ağrısı yapma olasılığı, Nigrovic ve arkadaşlarının belirttiği gibi, inflamasyonun yoğunluğu ve nörolojik tutulumun varlığı ile yakından ilişkilidir.⁶

Ayrıca, çocukluk çağında otoimmün hastalıklarla ilişkili baş ağrıalarının tanı ve yönetimi, hastalığın doğasına göre değişkenlik gösterebilir. Whitehouse ve Agraval'ın çalışmasında vurgulandığı gibi, bu baş ağrıalarının patofizyolojisinin ve yönetim prensiplerinin anlaşılması, çocuklarda baş ağrısını kontrol altına almanın ve hastaların yaşam kalitesini artırmanın temelini oluşturur.⁷

BAŞAĞRISI PATOFİZYOLOJİSİ: OTOİMMÜN HASTALIKLARDA ETKİLİ MEKANİZMALAR

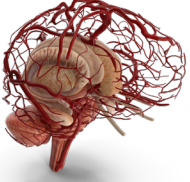
Otoimmün hastalıklarda baş ağrısının gelişiminde çeşitli mekanizmalar rol oynar. Bu hastalıklarda baş ağrısı, bağışıklık sistemi yanıtlarının merkezi sinir sisteminde oluşturduğu değişiklik-

¹ Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD, dryaseminsancak@hotmail.com, ORCID: 0009-0009-4764-9433

² Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD, kilichuseyin@me.com ORCID: 0000-0003-1987-507X

KAYNAKLAR

1. Biscetti L, De Vanna G, Cresta E, et al. Headache and immunological/autoimmune disorders: a comprehensive review of available epidemiological evidence with insights on potential underlying mechanisms. *J Neuroinflammation*. 2021 Nov 8;18:259.
2. Matricardi S, Fareello G, Savaşta S, Verrotti A. Understanding Childhood Neuroimmune Diseases of the Central Nervous System. *Front Pediatr*. 2019 Dec 19; Sec. Pediatric Immunology Volume 7.
3. Gelfand AA. Pediatric and Adolescent Headache. *Continuum Lifelong Learn Neurol*. 2018 Aug;24(4):1108–1136.
4. Natoli V, Charles A, Hahn G, Hedrickh MC. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE). *Mol Cell Pediatr*. 2023;10:5.
5. Benseler MS, Silverman E, Aviv IR, Schneider R, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum*. 2006 Apr;54(4):1291–1297.
6. Nigrovic PA, Lee YP, Hoffman HM. Monogenic auto-inflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Nov;146(5):925–937.
7. Whitehouse PW, Agraval S. Management of children and young people with headache. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017 Apr;102(2):58–65.
8. Gagliano C, Cocuzza S, Caruso S, et al. Behçet's Disease, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment Approaches: A Comprehensive Review. *Medicina*. 2024;60(4):562.



Bölüm 15

Otoimmün Astrositopatiler

İsmail SOLMAZ¹

GİRİŞ

Astrositler santral sinir sisteminde (SSS) nöronlar arasında bulunan yıldız şeklindeki hücreler olup temel görevleri endotel hücrelerine destekte bulunup kan beyin bariyerinin kurulmasına yardımcı olmak, nöronların enerji ve elektolit dengesini sağlamak ve hasar anında skar dokusunun oluşmasını sağlamaktır. SSS'ndeki hücrelerin %20-40'ını oluştururlar. SSS'inde miyelin klıfa, sinaptik aralıktaki reseptörlere, vasküler yapılara ve meningeal zarlara karşı immün aracılı inflamasyon olabilmekle birlikte astrositlere karşıda immün aracılı inflamatuvar olaylar görülebilmektedir. SSS'de en çok görülen otoimmün astrositopati, astrosit ayakları çıkıntılarında bulunan aquaporin 4 (AQP4) su kanallarına karşı oluşan inflamatuvar olay olan nöromyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD) olup bu hastalık grubu ayrı bir başlık altına anlatılacaktır. Bu bölümde NMOSD haricinde en çok görülen otoimmün astrositopatilerden glial fibriler asidik protein (GFAP)'e karşı gelişen inflamatuvar hastalık anlatılacaktır.

Ensefalit ve meningoensefalitler gerek acil servis gerekse de yataklı servislere en fazla veri-

len hastane hizmetlerindendir. 1998-2000 yılları arasında California ensefalit proje kapsamında 304 hasta dahil edilmiş ve hastaların %62'sinde etyolojik sebep bulunamamıştır.¹ Bu sebebi bilinmeyen durumlarda yapılan ampirik tedaviler ile klinikte spontan iyileşmeler ve klinik kötüleşmeler izlenebilmektedir. Sebebi bilinmeyen durumlarda verilen ampirik steroid tedavilerine olumlu sonuçlar alınması üzerine immün aracılı ensefalit / meningoensefalit durumlarının olabileceği öne sürülmüş.^{2,3} Araştırmalar neticesinde otoimmün ensefalit / meningoensefalit durumlarına en çok nöronal antikorların sebep olabileceği düşünülmüş.^{4,5}

GFAP santral sinir sisteminde daha çok astrositlerde olmak üzere ependimal hücrelerde de sentezlenen tip 3 intermedier filamentlerden oluşan hücrenin mekanik gerilmesine karşı koruyucu bir proteindir. Beyin omurilik sıvısı (BOS)' da GFAP'a karşı gelişmiş olan immünglobülin (Ig) G tabiatında antikorun keşfinden sonra hastalığın farkındalığı artmıştır.⁶ Ovaryen teratomu olan 4 hastada otoimmün ensefalit gelişmesi üzerine in vivo ve invitro analizler sonucunda Anti GFAP IgG saptanmış ve hastalık tanımlanmıştır.

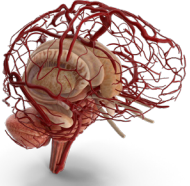
¹ Doç. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, isolmaz68@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-7943-9611

kelebilmektedir. Mikofenolat mofetil, azatioprin, rituksimab ve siklofosfamid uzun dönem idame tedavisinde kullanılabilir. Atak tedavisi ardında steroid azaltılarak kesilme döneminde non-steroid anti inflamatuvar tedavinin başlanması gerekebilmektedir. Prognoz genellikle iyi olmaktadır. 38 hastanın 20 hafta izlendiği bir çalışmada mofidiye rankin skalasının medyanının 1 olduğu gösterilmiştir.⁷ 19 İtalyan hastanın 8.5 ay izlenmiş olduğu bir başka çalışmada modifiye Rankin skorunun 1.5 olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Çoğu hasta steroid yanıtı olup relapslarla giden ve hatta fatal olabilen hastalarda bildirilmiştir.^{12,16,17} Relapslarla giden anti GFAP IgG pozitif astrositopati tanımlı hastalarda klinik duruma eşlik edebilecek anti NMDAR antikor ve malignitelerin araştırılması önerilmektedir.¹⁶

Uppal ve arkadaşları, beş vakalık serilerinde Anti GFAP IgG astrositopatisi olan hastaların klinik takiplerini izlemişler. Hastaların hepsi İVMP, İVİG ve ikinci kuşak immun süpresif ilaç kullanmışlar. Hastaların klinik durumlarının ilk dönemlerine göre iyileştiğini ancak hiç birisinin normal bazal düzeye dönemediğini saptamışlar.¹⁸ Her ne kadar benign bir hastalık gibi görünse de seyri bazen sıkıntılı olabilmekte, uzun dönem immunmodülatuar ilaç kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- Glaser CA, Gilliam S, Schnurr D, Forghani B, Honarmand S, Khetsuriani N, et al. In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges in the California Encephalitis Project, 1998-2000. *Clin Infect Dis*. 2003;36(6):731-42.
- Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):361-8.
- Dubey D, Sawhney A, Greenberg B, Lowden A, Warnack W, Khemani P, et al. The spectrum of autoimmune encephalopathies. *J Neuroimmunol*. 2015;287:93-7.
- Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83(1):166-77.
- Dubey D, Toledano M, McKeon A. Clinical presentation of autoimmune and viral encephalitis. *Current Opinion in Critical Care*. 2018;24(2):80-90.
- Fang B, McKeon A, Hinson SR, Kryzer TJ, Pittock SJ, Aksamit AJ, Lennon VA. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Novel Meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol*. 2016;73(11):1297-307.
- Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, Fang B, Aksamit AJ, Morris PP, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol*. 2017;81(2):298-309.
- Kunchok A, Zekeridou A, McKeon A. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):452-8.
- Chen JJ, Aksamit AJ, McKeon A, Pittock SJ, Weinshenker BG, Leavitt JA, et al. Optic Disc Edema in Glial Fibrillary Acidic Protein Autoantibody-Positive Meningoencephalitis. *J Neuroophthalmol*. 2018;38(3):276-81.
- Long Y, Liang J, Xu H, Huang Q, Yang J, Gao C, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in Chinese patients: a retrospective study. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):477-83.
- Li T, Li X, Hong S, Jiang L, Ma J. Clinical characteristics of autoimmune glial fibrillary acidic protein (GFAP) astrocytopathy in children: A case series of 16 patients. *J Neuroimmunol*. 2023;382:578176.
- Gravier-Dumoncau A, Ameli R, Rogemond V, Ruiz A, Joubert B, Muñiz-Castrillo S, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein Autoimmunity: A French Cohort Study. *Neurology*. 2022;98(6):e653-e68.
- Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, Christianson TJH, Huston J, 3rd, Meschia JF, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis: a syndrome involving small cerebral vessels. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(5):264-71.
- Sasaki K, Bean A, Shah S, Schutten E, Huseby PG, Peters B, et al. Relapsing-remitting central nervous system autoimmunity mediated by GFAP-specific CD8 T cells. *J Immunol*. 2014;192(7):3029-42.
- Iorio R, Damato V, Evoli A, Gessi M, Gaudino S, Di Lazzaro V, et al. Clinical and immunological characteristics of the spectrum of GFAP autoimmunity: a case series of 22 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(2):138-46.
- Dubey D, Hinson SR, Jolliffe EA, Zekeridou A, Flanagan EP, Pittock SJ, et al. Autoimmune GFAP astrocytopathy: Prospective evaluation of 90 patients in 1 year. *J Neuroimmunol*. 2018;321:157-63.
- Yang X, Liang J, Huang Q, Xu H, Gao C, Long Y, Xiao X. Treatment of Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: Follow-Up in 7 Cases. *Neuroimmunomodulation*. 2017;24(2):113-9.
- Uppal P, Smith J, Castillo-Pinto C, Wells EM, Jayakar A, Harrar D. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Astrocytopathy: An Emerging Cause of Meningoencephalomyelitis in Children and Adolescents. *J Child Neurol*. 2023;38(13-14):659-64.



Bölüm 16

Rasmussen Ensefaliti

Fatma Pınar TABANLI¹

Ömer BEKTAŞ²

GİRİŞ

Rasmussen ensefaliti (RE), zamanla sıklığı ve şiddeti artan, ilaca dirençli, fokal nöbetlerle seyreden, ilerleyici, immün aracılı bir epilepsidir. Tek taraflı serebral korteks inflamasyonuna bağlı hemiatrofi ve hemiatrofinin karşı tarafında hemiparezi ile karakterizedir¹.

İlk kez 1958'de Montreal Nöroloji Enstitüsü'nde Theodore Rasmussen, Jerzy Olszewski ve Donald Lloyd-Smith tarafından, tedavi edilemeyen fokal nöbetleri olan 3 çocuk hastanın nöbetlerini kontrol altına almak için yapılan cerrahi rezeksiyon örnekleri, klinik ve histolojik verilerle vaka sunumu olarak yayınlanmıştır. Sadece bir hemisferi tutan ağır hasar, çocuklarda viral sebepli kronik bir fokal ensefalit olarak tanımlanmıştır².

Hastalığın iki temel semptomu, ilerleyici nörolojik defisitler ve genellikle epilepsiya parsiyalis continua (EPK) şeklinde tekrarlayan inatçı nöbetlerdir³.

Çocukluk çağında görülen bu hastalığın insidansının 10 milyonda 1.7-2.4 olduğu tahmin edilmektedir¹. Vakaların yaklaşık % 80'i 10 yaşından önce görülmekte ve ortalama başvuru yaşı 6'dır^{1,4}. İki yaşın altında başlangıç *erken çocukluk*

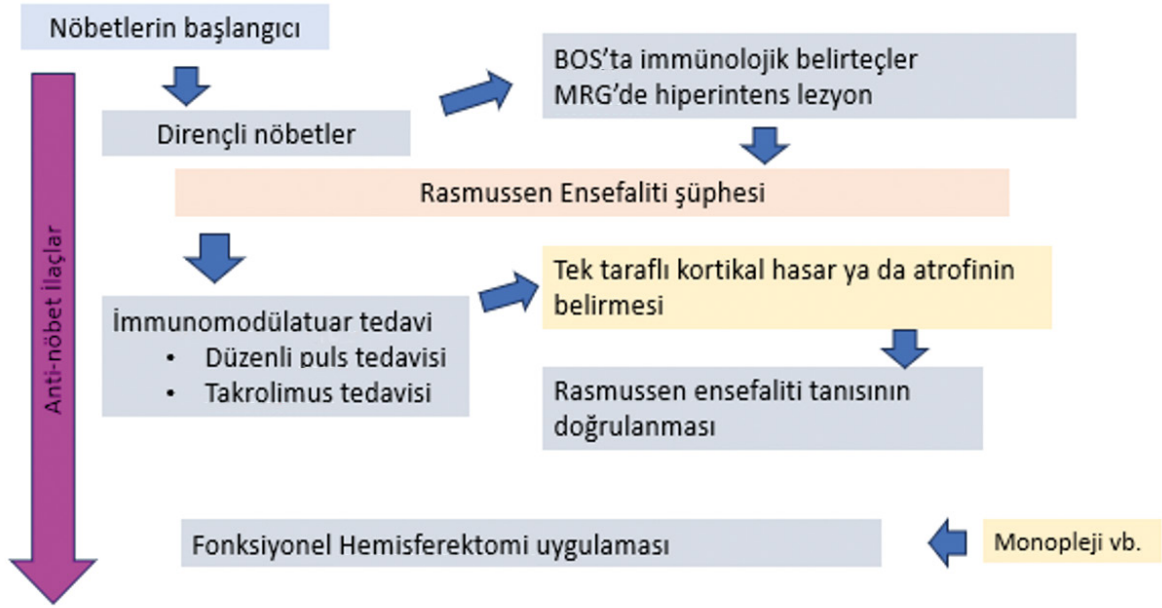
başlangıcı olup nadir görülmektedir. Bildirilen az sayıda hastada, sıklıkla bilateral tutulumla birlikte hastalığın seyrinin daha kötü huylu olduğu ve erken ölümle sonuçlandığı görülmüştür⁵. On iki yaşın üzerindeki hastalara *geç başlangıçlı RE* (Late onset Rasmussen encephalitis : LoRE) adı verilir. Bildirilen tüm hastaların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Tipik RE ile karşılaştırıldığında geç form, daha sinsi bir başlangıç ve motor ve mental gelişimde daha yavaş ilerleme ile farklılık gösterir. Bu geç formların klinik ilerlemesi daha yavaştır, prodromal evre daha uzundur ve rezidüel nörolojik defisitler erken RE'ye göre daha az şiddetlidir^{3,6}.

FİZYOPATOLOJİ

RE'nin sebebi hala tam olarak anlaşılamamış ancak kronik inflamatuvar bir süreç olarak tanımlanmıştır³. Kronik ensefalitlerle olan benzerliği sebebiyle tanımlandığı ilk dönemden itibaren viral bir enfeksiyonun rol oynadığı düşünülmüş ancak tetikleyici bir antijen kesin olarak kanıtlanamamıştır⁷. Daha önce geçirilmiş enfeksiyon ya da aşılamalar ile aktive olmuş sitotoksik T hücreleri kan-beyin bariyerini aşarak santral sinir sistemine (SSS) ulaşır ve burada nöronlarla çapraz re-

¹ Uzm. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., patasayar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9913-2510

² Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., bektasomer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2514-8461



Şekil 2. Çocukluk çağı başlangıçlı Rasmussen ensefalitinde tedavi stratejisi ²⁶

KAYNAKLAR

- Rubey SM, Wirrell E, Yozawitz E et al. ILAE Classification and Definition of Epilepsy Syndromes with Onset at a Variable Age: Position Statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022 Jun;63(6):1349-1397. doi: 10.1111/epi.17239.
- Rasmussen T, Olzowski J, Lloydsmith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology*. 1958 Jun;8(6):435-45. doi: 10.1212/wnl.8.6.435.
- Granata T, Andermann F. Rasmussen encephalitis. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:511-9. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00054-3.
- Borne A, Bertolotti MP, Sorbets SF, Bulteau C, Baciou M. Insights on cognitive reorganization after hemispherectomy in Rasmussen's encephalitis. A narrative review. *Rev Neurosci*. 2024 May 16. doi: 10.1515/rev-neuro-2024-0009.
- Anderman F, Farrell K. Early onset Rasmussen's syndrome: a malignant, often bilateral form of the disorder. *Epilepsy Res*. 2006 Aug;70 Suppl 1:S259-62. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2006.02.011.
- Castellano JF, Meyer JA, Lado FA. A Case Series of Adult-Onset Rasmussen's Encephalitis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Front Neurol*. 2017 Oct 25;8:564. doi: 10.3389/fneur.2017.00564.
- Amrom D, Kinay D, Hart Y et al. Rasmussen encephalitis and comorbid autoimmune diseases. *Neurology*. 2015 Apr 21;84(16):1721. doi: 10.1212/WNL.0000000000000791.
- Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology*. 2006(1):3, pages 291-302. <https://doi.org/10.2217/14796708.1.3.291>.
- Wiendl H, Bien CG, Bernasconi P et al. GluR3 antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. *Neurology*. 2001 Oct 23;57(8):1511-4. doi: 10.1212/wnl.57.8.1511.
- Longaretti F, Dunkley C, Varadkar S, Vargha-Khadem F, Boyd SG, Cross H. Evolution of the EEG in children with Rasmussen's syndrome. *Epilepsia*. 2012 Jun 53(9):1539-1545. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03565.x
- Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC et al.: Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994 Jul 29;265(5172):648-51. doi: 10.1126/science.8036512.
- Tang C, Luan G, Li T. Rasmussen's encephalitis: mechanisms update and potential therapy target. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020 Nov 29;11:2040622320971413. doi: 10.1177/2040622320971413.
- Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, Yamazaki E, Fujiwara T. A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4+ T cells, TNFα, and Granzyme B in CSF. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01977.x>
- Orsini A, Foadelli T, Carli N et al. Rasmussen's encephalitis: From immune pathogenesis towards targeted-therapy. *Seizure*. 2020 Oct;81:76-83. doi: 10.1016/j.seizure.2020.07.023.
- Yahya EH, Khadja L, Nourrelhouda, Nazik A, Latifa C, Siham EH. A Case Report of Rasmussen Encephalitis and its Stages: The Important Role of Imaging. *Glob Pediatr Health*. 2023; 10: 2333794X231214084.
- Kumar A, Krishani H, Pande A, Jaiswal S, Meshram RJ. Rasmussen's Encephalitis: A Literary Review. *Cureus*. 2023 Oct; 15(10): e47698. doi: 10.7759/cureus.47698.

17. Lagarde S, Villeneuve N, Trebuchon A et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy (adalimumab) in Rasmussen's encephalitis: An open pilot study. *Epilepsia* 2016 Apr;(57)6:956-966. <https://doi.org/10.1111/epi.13387>.
18. Varghese B, Aneesh MK, Singh N, Gilwaz P. A Case of Rasmussen Encephalitis: The Differential Diagnoses and Role of Diagnostic Imaging. *Oman Med J*. 2014 Jan; 29(1): 67-70. doi: 10.5001/omj.2014.15
19. Lagarde S, Boucraut J, Bartolomei F. Medical treatment of Rasmussen's Encephalitis: A systematic review. *Rev Neurol (Paris)*. 2022 Sep;178(7):675-691. doi: 10.1016/j.neurol.2022.01.007.
20. Bien CG, Gleissner U, Sassen R, Widman G, Urbach H, Elger CE. An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 2004 Jun;62(11):2106-2109. doi.org/10.1212/01.WNL.0000128044.94294.87
21. Bittner S, Simon OJ, Göbel K, Bien CG, Meuth SG, Wiendl H. Rasmussen encephalitis treated with natalizumab. *Neurology*. 2013 Jul 23;81(4):395-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829c5ceb.
22. Andrews PI, Dichter MA, Berkovic SF, Newton MR, McNamara JO. Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis. *Neurology*. 1996 Jan;46(1):242-6. doi: 10.1212/wnl.46.1.242.23.
23. Granata T , Fusco L, Gobbi G et al. Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology*. 2003 Dec 23;61(12):1807-10. doi: 10.1212/01.wnl.0000099074.04539.e0.
24. Kim J, Park EK, Shim KW, Kim DS. Hemispherotomy and Functional Hemispherectomy: Indications and Outcomes. *J Epilepsy Res*. 2018 Jun; 8(1): 1-5. doi: 10.14581/jer.18001.
25. Sharma A, Rammo R, Sarmey Y, Kondylis ED, Serletis D, Bingaman W. Disconnective hemispherotomy: technique and operative highlights . *Neurosurg Focus Video*. 2024 Jul 1;11(1):V13. doi: 10.3171/2024.4.FOC-VID2436. eCollection 2024 Jul.
26. Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Ohtsuka Y, Fujiwara T, Inoue Y. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain Dev*. 2013 Sep;35(8):778-85. doi: 10.1016/j.braindev.2013.01.010.



Bölüm 17

Otoimmün Epilepsi

Ömer BEKTAŞ¹

Fatma Pınar TABANLI²

Serkan KIRIK³

GİRİŞ

Epilepsi toplumda %0,5-1 oranında görülürken, hastalık %60 oranında çocukluk çağında başlar.¹ Epilepsiler pek çok etiyolojik nedene bağlıdır. Etiyolojik neden olarak otoimmünite ilk olarak 2002 yılında önerilmiştir.² İlk dönemlerde otoimmün ensefalitlere bağlı nöbetler yayınlanmıştı. 2017 yılında etiyolojik bir nedenler arasında otoimmün epilepsi ayrı olarak sınıflandırıldı.²

EPİDEMİYOLOJİ

Kriptojenik epilepsilerin önemli bir oranı otoimmüniteye veya olası bir otoimmün nedene bağlanmıştır (%15-20). Otoimmün hastalığı olanlarda epilepsi insidansı 4 kat fazladır, bu oran SLE'de 8 kata kadar yükselmektedir.³ Nöbetler genellikle otoimmün hastalığın tanısından 1 ya da 2 yıl sonra ortaya çıkmaktadır.³

SINIFLANDIRMA

Otoimmün epilepsi konsept olarak iki gruba ayrılır. Birinci grupta limbik ensefalite sekonder olarak görülen akut nöbetlerle gelen, immunomodulator tedaviye çok iyi yanıt veren otoimmün ensefalite sekonder otoimmün nöbetler grubu,

ikinci daha kronik epilepti gibi kalıcılık potansiyeli olan, immunomodulator tedaviye daha az yanıt veren otoimmün ilişkili epilepsi grubudur. İlk grupta etiyoloji olarak NMDA, LGI1 gibi antikorlar sorumlu iken, ikinci grupta GAD gibi antikorlar sorumludur. İkinci grup tanım olarak epilepsiye daha yakındır.⁴

TANISAL YAKLAŞIM VE SEMPTOMLAR

Büyük bir çoğunluğunu akut ve subakut başlangıçlı nöbetler (ilk 12 hafta) nöbetler oluşturmaktadır. Başlangıcı sinsi olabilse de, büyük bir bölümü ani başlangıçlı status epileptikus tablosunda gelirler.^{5,6} Fokal nöbetler (temporal ya da ekstra temporal) nöbetler otoimmünitede daha sıktır. Nöbetlerin ana özelliklerinden biri *ensefalitik süreç* denilen kişilik, davranış, bilinç değişikliği, hareket bozukluğu ve otonomik disfonksiyonla giden klinik durumdur.^{5,6} Uyku bozukluğu, konuşma bozuklukları (kayıp) otoimmün epilepsileri düşündürmelidir. Nöbetler klasik antiepileptik tedaviye yanıt vermezler. Birinci derece yakınlarında otoimmünitenin varlığı, bizi tanıya yaklaştıran en önemli belirteçlerden birisidir.^{5,6}

¹ Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., bektasomer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2514-8461

² Uzm. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., patasayar@gmail.com, ORCID iD: 000-0001-9913-2510

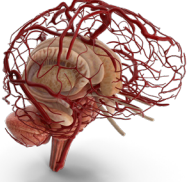
³ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji, srknkrk@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8658-2448

kısa bir period yanıt beklendikten sonra ikinci aşama immunterapilere geçilir. Geleneksel ikinci basamak tedavi için retuximab kullanılır yeter-siz olan vakalarda siklofosfamide eklenebilir. Bu aşamada genellikle hastalar tedavi olur, yetersizse sınırlı deneyi olan bortezomib ve tocilizumab gibi diğer immunterapiler denenebilir. Hastaların asıl tedavisi immunterapi olmāsına rağmen antiepileptikler gerekebilir. Etkili seçili bir antiepileptik olmamasına rağmen sodyum kanalı üzerine etkili antiepileptiklerin etkili olduğuna dair deneyimler mevcuttur. Yine tümör saptanan hastalarda tedavide tümörün çıkarılması çok önemlidir. NMDA-RE'de ketamine kullanımına çok dikkat edilmelidir (şekil 1).^{4,41}

KAYNAKLAR

- Canpolat M, Kumandas S, Poyrazoglu HG, Gumus H, Elmali F, Per H. Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in Kayseri City Center, an urban area in Central Anatolia, Turkey. *Seizure* 2014;23(9):708-16.
- Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linoila J, McKeon A, Shao XQ, Venegas V, Bien CG. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020 Jul;61(7):1341-1351.
- Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Conte M, Gallo A, Attanasio G, et al. Autoimmune epilepsy. *Autoimmun Rev*. 2016;15(3):221-5.
- Flammer J, Neziraj T, Rüegg S, Pröbstel AK. Immune Mechanisms in Epileptogenesis: Update on Diagnosis and Treatment of Autoimmune Epilepsy Syndromes. *Drugs*. 2023 Feb;83(2):135-158.
- Bektaş Ö, Jacobson L, Tutkak H, Karagöl S, Lang B, Clover L, Vincent A, et al. Epilepsy and autoimmunity in pediatric patients. *Neuropediatrics*. 2015;46(1):13-9.
- Suleiman J, Dale RC. The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(5):431-40.
- Hacohen YM, Singh RM, Forsyth VM, Absoud MMP, Lim MMP. CSF albumin and immunoglobulin analysis in childhood neurologic disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014; 1: e10
- Dhamija R, Renaud DL, Pittock SJ, McKeon A, Lachance DH, Nickels KC, et al. Neuronal voltage-gated potassium channel complex autoimmunity in children. *Pediatr Neurol* 2011;44(4):275-81..
- Haberlandt E, Bast T, Ebner A, Holthausen H, Kluger G, Kravljanc R, Kröll-Seger J, et al. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2011; 96(2): 186-91.
- Moscato EH, Peng X, Jain A, Parsons TD, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014; 76: 108-19.
- Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012; 79: 1094-100.
- Gitiaux C, Simonnet H, Eisermann M, Leunen D, Dulac O, Nabbout R, et al. Early electro-clinical features may contribute to diagnosis of the anti-NMDA receptor encephalitis in children. *Clin Neurophysiol* 2013; 124(12):2354-61.
- Dubey D, Pittock SJ, McKeon A. Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score: Increased specificity and applicability. *Epilepsia*. 2019 Feb;60(2):367-369. De
- Bruijn MAAM, Bastiaansen AEM, Mojzisova H, et al. Antibodies Contributing to Focal Epilepsy Signs and Symptoms Score. *Ann Neurol*. 2021 Apr;89(4):698-710. doi: 10.1002/ana.26013. Epub 2021 Jan 27.
- Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; 257(4): 509-17.
- Errichiello L, Striano S, Zara F, Striano P. Temporal lobe epilepsy and anti glutamic acid decarboxylase autoimmunity. *Neurol Sci* 2011; 32: 547-50.
- Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, Ramió-Torrentà L, Graus F. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008;131: 2553-63.
- Falip M, Carreño M, Miró J, Saiz A, Villanueva V, et al. Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur J Neurol*. 2012; 19(6):827-33.
- Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010; 67(4): 470-8
- Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A, Formisano P, Minetti C, Striano S, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: A study on 233 patients. *J Neuroimmunol*. 2009;211(1-2):120-3.
- Smith KM, Zalewski NL, Budhram A, Britton JW, So E, Cascino GD, Ritaccio AL, McKeon A, Pittock SJ, Dubey D. Musicogenic epilepsy: Expanding the spectrum of glutamic acid decarboxylase 65 neurological autoimmunity. *Epilepsia*. 2021 May;62(5):e76-e81.
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-8.
- Vincent A, Irani SR, Lang B. The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 144e50

24. Bektaş Ö, Tanyel T, Kocabaş BA, Fitöz S, Ince E, Deda G. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis that developed after herpes encephalitis: a case report and literature review. *Neuropediatrics* 2014;45(6):396-401.
25. Lin N, Liu Q, Chen J, Jin L, Huang Y, Lu Q, Guan H. Long-term seizure outcomes in patients with anti-Leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis. *Epilepsy Behav.* 2021 Sep;122:108159.
26. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, Peles E, Buckley C, Lang B, Vincent A. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain.* 2010 Sep;133(9):2734-48.
27. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MA, van Coevorden-Hameete MH, Wirtz PW, Schreurs MW, Sillevs Smitt PA, Titulaer MJ. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology.* 2016 Oct 4;87(14):1449-1456.
28. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014; 13: 276-86.
29. Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABAB receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 2011; 76: 795-800.
30. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABAB receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010; 9: 67-76.
31. Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Pract Neurol* 2010; 10(5): 260-70.
32. Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1142:254-65
33. Falip M, Carreño M, Miró J, Saiz A, Villanueva V, Quílez A, et al. Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur J Neurol* 2012; 19(6): 827-33.
34. Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol* 1999;41(2):79-84.
35. Bektaş Ö, Yılmaz A, Kendirli T, Sıklar Z, Deda G. Hashimoto encephalopathy causing drug-resistant status epilepticus treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 2012; 46(2): 132-5.
36. Mackworth-Young CG, Hughes GR. Epilepsy: an early symptom of systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48(2): 185.
37. Pardo A, González-Porque P, Gobernado JM, Jiménez-Escrig A, Lousa M. Study of antiepileptic drugs. *Neurologia* 2001; 16(1): 7-10.
38. Verrot D, San-Marco M, Dravet C, Genton P, Disdier P, Bolla G, et al. Prevalence and signification of antinuclear and anticardiolipin antibodies in patients with epilepsy. *Am J Med* 1997; 103(1): 33-7.
39. Eriksson K, Peltola J, Keränen T, Haapala AM, Koivikko M. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with epilepsy: a controlled study of 50 cases. *Epilepsy Res* 20014; 6(2): 129-37.
40. Cimaz R, Romeo A, Scarano A, Avcin T, Viri M, Veggioni P, et al. Prevalence of anti cardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I, and anti-prothrombin antibodies in young patients with epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 52-9.
41. Husari KS, Dubey D. Autoimmune Epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2019 Jul;16(3):685-702.



Bölüm 18

Hashimoto Ensefalopatisi

Gürkan GÜRBÜZ¹

GİRİŞ

Hashimoto ensefalopatisi (HE) nadir görülen ve birçok farklı klinikle kendini gösteren bir otoimmün ensefalit türüdür. Bu klinik sendrom bilinç değişikliği, halüsinasyon, delüzyonlar ve nöbetler ile serumda artmış antitiroid antikor düzeyleri ile karakterizedir ve heterojen klinik özellikler gösterir.¹ Klinik bulguları, konfüzyon gibi hafif bulgulardan status epileptikus ve koma gibi ağır klinik bulgulara kadar değişebilen bir spektrumda yer alır.

HE sıklıkla steroide iyi yanıt verdiğiinden “Tiroidit ile ilişkili steroide iyi yanıt veren ensefalopati” olarak da adlandırılmaktadır.² İlk vaka 1966’da Lord Brain tarafından tanımlanmıştır.³ Literatürde 300’e yakın vaka bildirilmiş olup bunun 30’u çocuktur.⁴

HE çok nadir bir hastalık olup prevalansı 2.1/100,000’dir.⁵ Çocuklarda prevalansı bilinmemektedir. Tüm yaş gruplarında görülmektedir. Kadınlar erkeklerden 4 kat fazla görülür. Özellikle Tip 1 diyabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus gibi diğer otoimmün hastalığı olan-

larda sıklığı artmaktadır ve hastaların yaklaşık %30’unda bulunur.⁶

Tanı ilk olarak, ensefalopatinin diğer toksik, metabolik ve enfeksiyöz nedenlerinin nörogörüntüleme ve BOS incelemesiyle dışlanmasıyla yapılır. Nörogörüntüleme bulguları genellikle tanıyı netleştirmede yardımcı olmaz. Kortikosteroidlerle tedavi neredeyse her zaman başarılıdır, ancak bu tedavi aniden kesilirse nöks meydana gelebilir. İntravenöz immünoglobulin ve plazma değişimi gibi diğer immünomodülasyon biçimleri de etkili olabilir.

PATOFİZYOLOJİ

HE in patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak tiroid disfonksiyonunun primer rol oynamadığı düşünülmektedir. Hatta tanı alan hastaların çoğu ötiroid olduğu saptanmıştır.⁷ Literatürde bazı hipotezler öne çıkmaktadır:

1. Otoimmün Reaksiyon: Tiroglobulin ve tiroperoksidaz antijenlerine karşı oluşan antikorların MSS’de otoimmün bir süreci tetiklediği öne sürülmektedir.

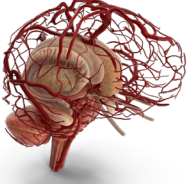
Anti-tiroglobulin antikoru (Anti Tg) ve/veya anti-peroksidaz antikoru (Anti-TPO) HE için

¹ Doç. Dr., İstanbul Rumeli Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Elektronörofizyoloji Bölümü, drgurkangurbuz@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6640-636X

KAYNAKLAR

- Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiological data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci.* 2004;217:165-8.
- Patnaik SK, Upreti V, Dhull P. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:737-44.
- Brain, L.; Jellinek, E.H.; Ball, K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966;2:512-4.
- Laurent C, Capron J, Quillerou B. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15, 1129-33.
- Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy: Epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs* 2007; 21,799-811.
- Olmez I, Moses H, Sriram S, Kirshner H, Lagrange AH, Pawate S. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *J. Neurol. Sci.* 2013; 331: 67-71.
- Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J. *et al.* Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: Diagnosis and treatment. *J Neurol.* 1996;243: 585-93.
- Grani G, Carbotta G, Nesca A, D'Alessandri M, Vitale M, Del Sordo M, Fumarola A. A comprehensive score to diagnose Hashimoto's thyroiditis: A proposal. *Endocrine.* 2015; 49:361-65.
- Ferracci F, Moretto G, Candeago RM, Cimini N, Conte F, Gentile *et. al.* Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology.* 2003;25;60(4):712-4.
- Ferracci, F, Bertiato, G., & Moretto, G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *Journal of the Neurological Sciences.* 2004;217(2), 165-8.
- Benvenga S, Guarneri F. Homology between TSH-R/ Tg/TPO and Hashimoto's encephalopathy autoantigens. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2020;1;25(2):229-41.
- Fujii A, Yoneda M, Ito T, Yamamura O, Satomi S, Higa H, Kimura A, Suzuki M, Yamashita M, Yuasa T, Suzuki H, Kuriyama M. Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol.* 2005;162(1-2):130-6.
- Forchetti CM, Katsamakis G, Garron DC. Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology.* 1997;49(2):623-6.
- Laurent C, Capron J, Quillerou B. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15, 1129-33
- Gayatri NA, Whitehouse WP. Pilot survey of Hashimoto's encephalopathy in children. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:556-558
- Boelen R, de Vries T. Clinical characteristics of paediatric Hashimoto's encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;32:122-27.
- Erol I, Saygi S, Alehan F. Hashimoto's encephalopathy in children and adolescents. *Pediatr Neurol.* 2011;45(6):420-2.
- Chiarello P, Talarico V, Nicoletti A, Rodio B, Arcuri PP, Bosco D, Gigliotti F, Galati MC, Raiola G. Hashimoto encephalopathy: a case report and a short revision of current literature. *Acta Biomed.* 2020;91:e2020087.
- Taurin G, Golfier V, Pinel JF, Deburghgraeve V, Poirier JY, Edan G, Verin M. Choreic syndrome due to Hashimoto's encephalopathy. *Mov Disord.* 2002;17(5):1091-2.
- Dumrikarnlert C, Thakolwiboon S, Senanarong V. Clinical presentations and treatment outcomes of Hashimoto encephalopathy at Siriraj Hospital - Thailand's largest national tertiary referral center. *BMC Neurol.* 2023;22;23(1):334.
- Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, *et al.* Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers—report of 5 cases. *Neurology.* 1991;41(2pt1):228-33.
- Pempera N, Miedziaszczyk M, Lacka K. Difficulties in the Diagnostics and Treatment of Hashimoto's Encephalopathy-A Systematic and Critical Review. *Int J Mol Sci.* 2024;28;25(13):7101.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):489-99.
- Adams AV, Mooneyham GC, Van Mater H, Gallentine W. Evaluation of Diagnostic Criteria for Hashimoto Encephalopathy Among Children and Adolescents. *Pediatr Neurol.* 2020 Jun;107:41-47.
- Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, Noseworthy J, Aksamit A, Carter J, Sirven J, Hunder G, Fatourechi V, Mokri B, Drubach D, Pittock S, Lennon V, Boeve B. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol.* 2006;63(2):197-202.
- Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol.* 2003;60(2):164-71.
- Schäuble B, Castillo PR, Boeve BF, Westmoreland BF. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol.* 2003 Jan;114(1):32-7.
- Song YM, Seo DW, Chang GY. MR findings in Hashimoto encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(5):807-8.
- Pozo-Rosich P, Villoslada P, Canton A, Simo R, Rovira A, Montalban X. Reversible white matter alterations in encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease. *J Neurol.* 2002;249(8):1063-5.

30. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):391-404.
31. Gulen GM, Horoz OO, Herguner MO, et al. Hashimoto's encephalopathy: four cases and review of literature. *Int J Neurosci*. 2014;124:302e306.
32. Bruns A, Meyer O. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):639-45.
33. Imbesi SG. Diffuse cerebral vasculitis with normal results on brain MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Dec;173(6):1494-6.
34. Johnson RT, Gibbs CJ Jr. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med*. 1998 Dec 31;339(27):1994-2004. doi: 10.1056/NEJM199812313392707. PMID: 9869672.
35. Marshall GA, Doyle JJ. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18(1):14-20.
36. Nagpal T, Pande S. Hashimoto's encephalopathy: response to plasma exchange. *Neurol India*. 2004 Jun;52(2):245-7.
37. Şorodoc V, Constantin M, Asaftei A, Lionte C, Ceasovschi A, Sirbu O, Haliga RE, Şorodoc L. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of Hashimoto's encephalopathy: case based review. *Front Neurol*. 2023;7;14:1243787.



Bölüm 19

Otoimmün Bazal Ganglia Hastalıkları

Safa Mete DAĞDAŞ¹

Pınar GENÇPINAR²

OTOİMMÜN BAZAL GANGLİA HASTALIKLARI

Bazal ganglionlar, beynin derin gri maddesinde bulunan, striatum (kaudat ve putamen), globus pallidus, subthalamus ve substantia nigra'yı içeren bir çekirdek grubudur.¹ Lentiform çekirdek terimi putamen ve globus pallidus için kullanılan tanımlayıcı bir terimdir. Klostrum, amigdaloid kompleks ve olfaktor tüberkül de bazal gangliyonların bazı tanımlarına dahil edilmiştir. Bu grup nöral yapılar, motor kontrolde önemli bir rol oynayan ekstrapiramidal sistemi oluşturur. Bazal gangliyonlar GABA, dopamin, asetilkolin ve glutamin kullanan hem inhibitör hem eksitator işlevlere sahip çok sayıda yoldan oluşur.

Bazal ganglion işleyişinde direkt ve indirekt yollar arasındaki dengenin bozulması, ekstrapiramidal sendromu karakterize eden motor fonksiyon bozukluklarına (hipokinetik ve hiperkinetik hareket bozuklukları) neden olur.²

Ayrıca bazal gangliyon bozukluklarına, dikkat eksikliği bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik ve davranışsal bozukluklarda yüksek oranda eşlik edebilir.³ Hareket bozukluğu olmaksızın sadece nöropsikiyatrik ve nörobilişsel

bozukluklara neden olan bazal ganglia hastalıkları da olduğu bilinmektedir. Bazal gangliyonlar farklı türdeki bilgileri işlemesi ve entegre etmesi gereken yüksek dereceli bilişsel işlevlerde, psikolojik durum düzenlenmesinde de rol oynar.^{4,5}

Otoimmün bazal gangliyon hastalıklarını 2012 yılında Dale ve arkadaşları bir şemsiye altında toplamışlardır. Tanım olarak otoimmün veya immün aracılı olan, baskın olarak veya yalnızca bazal ganglionları etkileyen ve tipik olarak hareket ve nöropsikiyatrik semptomlarla ortaya çıkan klinik sendromları içerir.⁶ Temel tutulum yeri bazal ganglionlar olmayan hastalıkları bu grup dışında bırakmışlardır. Bu hastalıklar aşağıda listelenmiştir:

- 1) Sydenham Koresi
- 2) PANDAS
- 3) Anti NMDA Reseptör Ensefaliti
- 4) Bazal Ganglia Ensefaliti
- 5) Anti Dopamin 2 Reseptör Ensefaliti

SYDENHAM KORESİ

Sydenham koresi (SK), çocuklarda akut izole korenin en sık görülen şeklidir.⁷ Genellikle bilateraldir ancak yaklaşık %20-35'inde hemikore

¹ Dr., İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, metedagdas@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8844-8878

² Prof. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., Çocuk Nörolojisi BD., pinargencpinar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3223-5408

IVIG ve/veya plazma değişimidir. Akut hastalık için ikinci basamak tedavi rituximab veya siklofosfamid ya da her ikisidir. İdame tedavisi aylık IV veya oral steroid pulseleri veya oral prednizolon azalması, aylık IVIG'dir (şiddete ve seyre bağlı olarak 3-12 ay). Birinci ve ikinci basamak tedavide başarısız olan refrakter bir hastada, intratekal metotreksat, IL6'ya karşı bir monoklonal antikor (tocilizumab) düşünülebilir. Kronik hastalığı tedavi etmek ve nüksü önlemek için azatioprin, mikofenolat mofetil kullanılabilir.

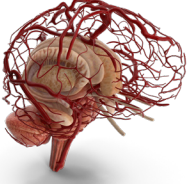
KAYNAKLAR

- Anderson JC, Costantino MM, Stratford T. Basal ganglia: anatomy, pathology, and imaging characteristics. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2004;33(1):28-41.
- Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000;31(2-3):236-50.
- Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res*. 2002;53(2):647-54.
- Riva D, Taddei M, Bulgheroni S. The neuropsychology of basal ganglia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(2):321-6.
- Leisman G, Melillo R, Carrick FR. Clinical motor and cognitive neurobehavioral relationships in the basal ganglia. *basal ganglia*. 2013;1-30.
- Dale RC, Brilot F. Autoimmune basal ganglia disorders. *Journal of Child Neurology*. 2012;27(11):1470-81.
- Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Movement disorders in autoimmune diseases. *Mov Disord*. 2012;27(8):935-46.
- Oosterveer DM, Overweg-Plandsoen WC, Roos RA. Sydenham's chorea: a practical overview of the current literature. *Pediatr Neurol*. 2010;43(1):1-6.
- Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2018;392(10142):161-74.
- Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(20):1806-18.
- Cardoso F, Eduardo C, Silva AP, Mota CC. Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever. *Mov Disord*. 1997;12(5):701-3.
- Cunningham MW. Molecular Mimicry, Autoimmunity, and Infection: The Cross-Reactive Antigens of Group A Streptococci and their Sequelae. *Microbiol Spectr*. 2019;7(4).
- Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, Kaplan EL. The human immune response to streptococcal extracellular antigens: clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. *Clin Infect Dis*. 2010;50(4):481-90.
- Vasconcelos L, Vasconcelos M, Nunes M, Teixeira A. Sydenham's chorea: an update on pathophysiology, clinical features and management. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2019;7.
- Bovenzi R, Conti M, Cerroni R, Pierantozzi M, Stefani A, Pisani A, et al. Adult-onset sporadic chorea: real-world data from a single-centre retrospective study. *Neurol Sci*. 2022;43(1):387-92.
- Silva GD, Parmera JB, Haddad MS. Acute chorea: case series from the emergency room of a Brazilian tertiary-level center. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021;79(3):233-7.
- Faustino PC, Terreri MT, da Rocha AJ, Zappitelli MC, Lederman HM, Hilário MO. Clinical, laboratory, psychiatric and magnetic resonance findings in patients with Sydenham chorea. *Neuroradiology*. 2003;45(7):456-62.
- Giorgio SM, Caprio MG, Galante F, Russo G, Romano A, Vergara E, et al. Clinical Value of Perfusion Abnormalities of Brain on Technetium-99m HMPAO Single-Photon Emission Computed Tomography in Children With Sydenham Chorea. *J Child Neurol*. 2017;32(3):316-21.
- de Teixeira AL, Cardoso F, Maia DP, Sacramento DR, Mota Cde C, Meira ZM, et al. Frequency and significance of vocalizations in Sydenham's chorea. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(1):62-3.
- Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, et al. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry*. 1989;146(2):246-9.
- Moreira J, Kummer A, Harsányi E, Cardoso F, Teixeira AL. Psychiatric disorders in persistent and remitted Sydenham's chorea. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(2):233-6.
- Teixeira AL, Athayde GR, Sacramento DR, Maia DP, Cardoso F. Depressive and anxiety symptoms in Sydenham's chorea. *Mov Disord*. 2007;22(6):905-6.
- Cavalcanti A, Hilário MO, dos Santos FH, Bolognani SA, Bueno OF, Len CA. Subtle cognitive deficits in adults with a previous history of Sydenham's chorea during childhood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(8):1065-71.
- Harsányi E, Moreira J, Kummer A, Meira ZM, Cardoso F, Teixeira AL. Language Impairment in Adolescents With Sydenham Chorea. *Pediatr Neurol*. 2015;53(5):412-6.
- Leal M, Passos LSA, Guarçoni FV, Aguiar JMS, Silva R, Paula TMN, et al. Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20180041.
- Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:15084.
- Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Trans-

- lational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009;119(11):1541-51.
28. Teixeira AL, Vasconcelos LP, Nunes M, Singer H. Sydenham's chorea: from pathophysiology to therapeutics. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(8):913-22.
 29. Walker KG, Wilmsmurst JM. An update on the treatment of Sydenham's chorea: the evidence for established and evolving interventions. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(5):301-9.
 30. Genel F, Arslanoglu S, Uran N, Saylan B. Sydenham's chorea: clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. *Brain Dev*. 2002;24(2):73-6.
 31. Direk M, Epcacan S, Epcacan Z, Yildirim DD, Okuyaz C. Efficacy of levetiracetam in the treatment of Sydenham chorea. *Pediatr Int*. 2020;62(11):1264-8.
 32. Demiroren K, Yavuz H, Cam L, Oran B, Karaaslan S, Demiroren S. Sydenham's chorea: a clinical follow-up of 65 patients. *J Child Neurol*. 2007;22(5):550-4.
 33. Sethi S, Setiya R, Lallar K. Successful treatment of Sydenham chorea with olanzapine. *Journal of Pediatric Neurology*. 2015;04:171-4.
 34. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Werden R, Swedo SE. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol*. 2005;20(5):424-9.
 35. Dean SL, Singer HS. Treatment of Sydenham's Chorea: A Review of the Current Evidence. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2017;7:456.
 36. Mohammad SS, Nosadini M, Grattan-Smith P, Dale RC. Intravenous immunoglobulin in acute Sydenham's chorea: A systematic review. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(12):1235-8.
 37. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005;366(9480):155-68.
 38. Dale RC. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(11):785-91.
 39. Dan JM, Havenar-Daughton C, Kendric K, Al-Kolla R, Kaushik K, Rosales SL, et al. Recurrent group A Streptococcus tonsillitis is an immunosusceptibility disease involving antibody deficiency and aberrant T(FH) cells. *Sci Transl Med*. 2019;11(478).
 40. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998;155(2):264-71.
 41. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections and their sequelae. *Adv Exp Med Biol*. 2008;609:29-42.
 42. Wald ER, Eickhoff J, Flood GE, Heinz MV, Liu D, Agrawal A, et al. Estimate of the incidence of PANDAS and PANS in 3 primary care populations. *Front Pediatr*. 2023;11:1170379.
 43. Jadaş RHS, Mujeeb AA. Neuropsychiatric symptoms following sore throat in a young boy. *BMJ Case Rep*. 2019;12(1).
 44. Baj J, Sitarz E, Forma A, Wróblewska K, Karakuła-Juchnowicz H. Alterations in the Nervous System and Gut Microbiota after β -Hemolytic Streptococcus Group A Infection-Characteristics and Diagnostic Criteria of PANDAS Recognition. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4).
 45. Murphy TK, Kurlan R, Leckman J. The immunobiology of Tourette's disorder, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus, and related disorders: a way forward. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(4):317-31.
 46. Bernstein GA, Victor AM, Pipal AJ, Williams KA. Comparison of clinical characteristics of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections and childhood obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(4):333-40.
 47. Williams KA, Swedo SE. Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. *Brain Res*. 2015;1617:144-54.
 48. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(4):356-61.
 49. Murciano M, Biancone DM, Capata G, Tristano I, Martucci V, Guido CA, et al. Focus on Cardiac Findings in 30 Children With PANS/PANDAS: An Italian Single-Center Observational Study. *Front Pediatr*. 2019;7:395.
 50. Cocuzza S, Marino S, Gulino A, Pustorino E, Murabito P, Maniaci A, et al. ENT involvement and orobuccal movements' disorders in PANDAS patients: assessment and rehabilitations tools. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(10):4110-7.
 51. Crealey M, Allen NM, Webb D, Bouldin A, McSweeney N, Peake D, et al. Sydenham's chorea: not gone but perhaps forgotten. *Arch Dis Child*. 2015;100(12):1160-2.
 52. Leon J, Hommer R, Grant P, Farmer C, D'Souza P, Kessler R, et al. Longitudinal outcomes of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections (PANDAS). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018;27(5):637-43.
 53. Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, et al. Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):3-13.
 54. Zühlke LJ, Beaton A, Engel ME, Hugo-Hamman CT, Karthikeyan G, Katzenellenbogen JM, et al. Group A Streptococcus, Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Epidemiology and Clinical Considerations. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(2):15.
 55. Stagi S, Lepri G, Rigante D, Matucci Cerinic M, Falcini F. Cross-Sectional Evaluation of Plasma Vitamin D Levels in a Large Cohort of Italian Patients with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated

- with Streptococcal Infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(2):124-9.
56. Gromark C, Harris RA, Wickström R, Horne A, Silverberg-Mörse M, Serlachius E, et al. Establishing a Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Clinic: Baseline Clinical Features of the Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Cohort at Karolinska Institutet. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(8):625-33.
 57. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404.
 58. Zibordi F, Zorzi G, Carecchio M, Nardocci N. CANS: Childhood acute neuropsychiatric syndromes. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(2):316-20.
 59. Thienemann M, Murphy T, Leckman J, Shaw R, Williams K, Kapphahn C, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part I-Psychiatric and Behavioral Interventions. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):566-73.
 60. Hutanu A, Reddy LN, Mathew J, Avanthika C, Jhaveri S, Tummala N. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Group A Streptococci: Etiopathology and Diagnostic Challenges. *Cureus*. 2022;14(8):e27729.
 61. Dale RC. Tics and Tourette: a clinical, pathophysiological and etiological review. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(6):665-73.
 62. Cooperstock MS, Swedo SE, Pasternack MS, Murphy TK. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part III-Treatment and Prevention of Infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):594-606.
 63. Frankovich J, Swedo S, Murphy T, Dale RC, Agalliu D, Williams K, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part II-Use of Immunomodulatory Therapies. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):574-93.
 64. Perlmutter SJ, Leitman SE, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*. 1999;354(9185):1153-8.
 65. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*. 2010;30(17):5866-75.
 66. Nguyen L, Wang C. Anti-NMDA Receptor Autoimmune Encephalitis: Diagnosis and Management Strategies. *Int J Gen Med*. 2023;16:7-21.
 67. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1045-57.
 68. Dahm L, Ott C, Steiner J, Stepniak B, Teegen B, Saschenbrecker S, et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol*. 2014;76(1):82-94.
 69. Freund B, Ritzl EK. A review of EEG in anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2019;332:64-8.
 70. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):63-74.
 71. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157-65.
 72. Gong X, Chen C, Liu X, Lin J, Li A, Guo K, et al. Long-term Functional Outcomes and Relapse of Anti-NMDA Receptor Encephalitis: A Cohort Study in Western China. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(2).
 73. Gillinder L, Warren N, Hartel G, Dionisio S, O'Gorman C. EEG findings in NMDA encephalitis - A systematic review. *Seizure*. 2019;65:20-4.
 74. Castellano J, Glover R, Robinson J. Extreme Delta Brush in NMDA Receptor Encephalitis. *Neurohospitalist*. 2017;7(3):Np3-np4.
 75. Bacchi S, Franke K, Wewegama D, Needham E, Patel S, Menon D. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: A systematic review. *J Clin Neurosci*. 2018;52:54-9.
 76. Nosadini M, Eyre M, Molteni E, Thomas T, Irani SR, Dalmau J, et al. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021;78(11):1333-44.
 77. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):167-77.
 78. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, Armangué T, Benseler SM, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(5).
 79. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(7):757-68.
 80. Gong X, Luo R, Liu J, Guo K, Li A, Liu X, et al. Efficacy and tolerability of intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone treatment in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Eur J Neurol*. 2022;29(4):1117-27.
 81. Abboud H, Probasco J, Irani SR, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(8):897-907.
 82. de Vries JM, Titulaer MJ. Treatment approaches in autoimmune neurology: focus on autoimmune encephalitis with neuronal cell surface antibodies. *Neuroimmunology: Multiple Sclerosis, Autoimmune Neurology and*

- Related Diseases. 2021;261-78.
83. Morales-Ruiz V, Juárez-Vaquera VH, Rosetti-Sciutto M, Sánchez-Muñoz F, Adalid-Peralta L. Efficacy of intravenous immunoglobulin in autoimmune neurological diseases. Literature systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(3):103019.
 84. Pham HP, Daniel-Johnson JA, Stotler BA, Stephens H, Schwartz J. Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Clin Apher*. 2011;26(6):320-5.
 85. Suppiej A, Nosadini M, Zuliani L, Pelizza MF, Toldo I, Bertossi C, et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: A systematic review. *Brain Dev*. 2016;38(7):613-22.
 86. Guang S, Ma J, Ren X, Zhou S, Yang J, Zhang J, et al. Immunotherapies for Anti-N-M-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: Multicenter Retrospective Pediatric Cohort Study in China. *Front Pediatr*. 2021;9:691599.
 87. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr Res*. 2016;176(1):36-40.
 88. Bartels F, Krohn S, Nikolaus M, Johannsen J, Wickström R, Schimmel M, et al. Clinical and Magnetic Resonance Imaging Outcome Predictors in Pediatric Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Ann Neurol*. 2020;88(1):148-59.
 89. Dale RC, Church AJ, Heyman I. Striatal encephalitis after varicella zoster infection complicated by Tourettism. *Mov Disord*. 2003;18(12):1554-6.
 90. Dale RC, Church AJ, Surtees RA, Lees AJ, Adcock JE, Harding B, et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain*. 2004;127(Pt 1):21-33.
 91. Dale RC, Church AJ, Benton S, Surtees RA, Lees A, Thompson EJ, et al. Post-streptococcal autoimmune dystonia with isolated bilateral striatal necrosis. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(7):485-9.
 92. Dale RC, Brilot F. Autoimmune basal ganglia disorders. *J Child Neurol*. 2012;27(11):1470-81.
 93. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009;66(1):11-8.
 94. Shah R, Veerapandiyan A, Winchester S, Gallentine W, Mikati MA. Two patients with an anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody syndrome-like presentation and negative results of testing for autoantibodies. *Pediatr Neurol*. 2011;45(6):412-6.
 95. Dimova PS, Bojinova V, Georgiev D, Milanov I. Acute reversible parkinsonism in Epstein-Barr virus-related encephalitis lethargica-like illness. *Mov Disord*. 2006;21(4):564-6.
 96. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev*. 2011;63(1):182-217.
 97. Kebabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature*. 1979;277(5692):93-6.
 98. Gerfen CR. Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends Neurosci*. 2000;23(10 Suppl):S64-70.
 99. Dubey D, Pittcock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83(1):166-77.
 100. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*. 2012;135(Pt 11):3453-68.
 101. Pawela C, Brunsdon RK, Williams TA, Porter M, Dale RC, Mohammad SS. The neuropsychological profile of children with basal ganglia encephalitis: a case series. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(4):445-8.



Bölüm 20

Pediatric Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom

Yusuf Selman ÇELİK¹

İsmail SOLMAZ²

TARİHÇE- GİRİŞ

Enfeksiyonlar ile nöropsikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki giderek değer kazanmaktadır. Enfeksiyonların otoimmün mekanizmayı tetikleyerek bu ilişkide yer aldığı düşünülmektedir. Bu ilişki ilk olarak 1965 yılında bir çocuk hastada enfeksiyon sonrası oluşan tiklerin gözlenmesiyle ön plana çıkmıştır. Bu hastada Antistreptolizin O yüksekliğiyle birlikte Tourette Sendromu benzeri semptomlar ortaya çıkmış ve kortikostereoid tedavisi işlevsel olmuş tikler belirgin azalmıştır.¹ 1980'li yıllardan itibaren belli enfeksiyöz ajanların, psikiyatrik bulgulara neden olabileceğiyle ilgili hipotezler ortaya atılmaktadır.²

1990-2000 yılları arasında farklı çalışmalarda Grup A Streptokoklara (GAS) odaklanılmış olup GAS enfeksiyonları sonrasında ortaya nöropsikiyatrik semptomların ortaya çıktığı saptanmıştır. A grubu streptokok enfeksiyonları sonrası tik veya OKB (Obsesif Kompulsif Bozukluk) semptomlarının akut başlangıç gösterdiği belirtilmiş, bu duruma streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk (PANDAS) adı konmuştur. PANDAS'ın (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders As-

sociated with Streptococcal Infections) tanı kriterleri 1998 yılında ortaya atılmış olup 5 tanısal ölçüt ileri sürülmüştür;

1. DSM-4 kriterlerine göre OKB veya tik bozukluğunun varlığı
2. Ergenlik öncesinde başlama
3. Belirtilerin akut ve ağır şekilde başlaması
4. Belirti başlangıç ve alevlenmelerinin zamansal olarak GAS enfeksiyonlarıyla ilişkisi
5. Belirtilerin alevlenmesi döneminde koreiform hareketlerin gözleendiği nörolojik muayenede farklılıklar.

İlk ortaya atıldığında bu 5 kriterin hepsinin karşılanması durumunda tanı konmaktaydı. PANDAS ile takip edilen hastalarda heterojen bir semptom kümesi mevcut olup en sık emosyonel labilite gözlenmektedir, sonrasında azalan sıklıkla akademik performansta düşüş, gece korkuları, irritabilite, sensoryal farklılıklar gözlenmiştir. Komorbiditeleri arasında en sık dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) olmak üzere majör depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, ayrılık anksiyetesi saptanmıştır.³ Yeme bozukluğuyla birlikteliğinin yaygın olduğu belirtilmiş

¹ Uzm. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniği, yusufselmancelik@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1131-2814

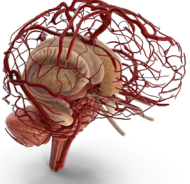
² Doç. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, isolmaz68@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7943-9611

farklı nöropsikiyatrik semptomlardan 2 tanesinin de eşlik etmesiyle tanı konmaktadır. Ayırıcı tanı sürecinde, detaylı anamnez alımı, kapsamlı fizik muayene ve çeşitli laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Tedavi olarak antimikrobiyal tedaviler, immünmodulatorler ve psikotrop ilaçlar kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kondo K, Kabasawa T. Improvement in Gilles de la Tourette syndrome after corticosteroid therapy. *Ann Neurol.* 1978;4(4):387.
2. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34(3):307-11.
3. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry.* 1998;155(2):264-71.
4. Sokol MS. Infection-triggered anorexia nervosa in children: clinical description of four cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2000;10(2):133-45.
5. Swedo S. From Research Subgroup to Clinical Syndrome: Modifying the PANDAS Criteria to Describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). *Pediatrics & Therapeutics.* 2012;02.
6. Singer HS, Gilbert DL, Wolf DS, Mink JW, Kurlan R. Moving from PANDAS to CANS. *J Pediatr.* 2012;160(5):725-31.
7. Gromark C, Harris RA, Wickström R, Horne A, Silverberg-Mörse M, Serlachius E, et al. Establishing a Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Clinic: Baseline Clinical Features of the Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Cohort at Karolinska Institutet. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2019;29(8):625-33.
8. Johnson M, Fernell E, Preda I, Wallin L, Fasth A, Gillberg C, et al. Paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome in children and adolescents: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(3):175-80.
9. Frankovich J, Thienemann M, Pearlstein J, Crable A, Brown K, Chang K. Multidisciplinary clinic dedicated to treating youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: presenting characteristics of the first 47 consecutive patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25(1):38-47.
10. Calaprice D, Tona J, Parker-Athill EC, Murphy TK. A Survey of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Characteristics and Course. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27(7):607-18.
11. Ioghen MR, Epure DA, Teleanu RI. Pediatric Autoimmune Encephalitis: Practical Aspects. *Maedica (Bucur).* 2020;15(4):517-20.
12. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(2).
13. Budhram A, Leung A, Nicolle MW, Burneo JG. Diagnosing autoimmune limbic encephalitis. *Cmaj.* 2019;191(19):E529-e34.
14. Gagliano A, Carta A, Tanca MG, Sotgiu S. Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Current Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023;19:1221-50.
15. van Coevorden-Hameete MH, de Graaff E, Titulaer MJ, Hoogenraad CC, Sillevius Smitt PA. Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmun Rev.* 2014;13(3):299-312.
16. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1338(1):94-114.
17. Cutforth T, DeMille MM, Agalliu I, Agalliu D. CNS autoimmune disease after *Streptococcus pyogenes* infections: animal models, cellular mechanisms and genetic factors. *Future Neurol.* 2016;11(1):63-76.
18. Platt MP, Agalliu D, Cutforth T. Hello from the Other Side: How Autoantibodies Circumvent the Blood-Brain Barrier in Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol.* 2017;8:442.
19. Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW. Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol.* 2006;179(1-2):173-9.
20. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain.* 2012;135(Pt 11):3453-68.
21. Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment. *Jama.* 2017;317(13):1358-67.
22. Mataix-Cols D, Frans E, Pérez-Vigil A, Kuja-Halkola R, Gromark C, Isomura K, et al. A total-population multi-generational family clustering study of autoimmune diseases in obsessive-compulsive disorder and Tourette's/chronic tic disorders. *Mol Psychiatry.* 2018;23(7):1652-8.
23. Hyman SE. PANDAS: Too Narrow a View of the Neuro-immune Landscape. *Am J Psychiatry.* 2021;178(1):5-7.
24. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Altamura C, Dell'Osso B, Domschke K, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD - a consensus statement. Part I: Neuroimaging and genetics. *World J Biol Psychiatry.* 2016;17(5):321-65.
25. Endres D, Pollak TA, Bechter K, Denzel D, Pitsch K, Nickel K, et al. Immunological causes of obsessive-compulsive disorder: is it time for the concept of an "autoimmune OCD" subtype? *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):5.
26. Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Lotan D, Winter C, et al. Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: a novel rat model of Sydenham chorea and

- related neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(9):2076-87.
27. Dileepan T, Smith ED, Knowland D, Hsu M, Platt M, Bittner-Eddy P, et al. Group A Streptococcus intranasal infection promotes CNS infiltration by streptococcal-specific Th17 cells. *J Clin Invest*. 2016;126(1):303-17.
28. Trifiletti R, Lachman HM, Manusama O, Zheng D, Spalice A, Chiurazzi P, et al. Identification of ultra-rare genetic variants in pediatric acute onset neuropsychiatric syndrome (PANS) by exome and whole genome sequencing. *Sci Rep*. 2022;12(1):11106.
29. Swedo SE, Frankovich J, Murphy TK. Overview of Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):562-5.
30. Brown KD, Farmer C, Freeman GM, Jr., Spartz EJ, Farhadian B, Thienemann M, et al. Effect of Early and Prophylactic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Flare Duration in Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: An Observational Study of Patients Followed by an Academic Community-Based Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):619-28.
31. Calaprice D, Tona J, Murphy TK. Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Disorder in a Large Survey Population. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(2):92-103.
32. Pfeiffer HCV, Wickstrom R, Skov L, Sørensen CB, Sandvig I, Gjone IH, et al. Clinical guidance for diagnosis and management of suspected Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome in the Nordic countries. *Acta Paediatr*. 2021;110(12):3153-60.
33. Melamed I, Kobayashi RH, O'Connor M, Kobayashi AL, Schechterman A, Heffron M, et al. Evaluation of Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2021;31(2):118-28.
34. Latimer ME, L'Etoile N, Seidlitz J, Swedo SE. Therapeutic plasma apheresis as a treatment for 35 severely ill children and adolescents with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):70-5.
35. Frankovich J, Swedo S, Murphy T, Dale RC, Agalliu D, Williams K, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part II-Use of Immunomodulatory Therapies. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):574-93.



Bölüm 21

Santral Sinir Sistemi Vaskülitleri

Hatice BEKTAŞ ÖNTAŞ¹

İbrahim H. ÖNCEL²

GİRİŞ

Çocukluk çağında görülen primer santral sinir sistemi anjiiti (*primary angiitis of the central nervous system in childhood* - cPACNS), santral sinir sistemindeki (SSS) damarları inflamasyonu vaskülit ile karakterize bir klinik tablodur. cPACNS, oldukça geniş nörolojik ve psikiyatrik belirti yelpazesine ve kapsamlı bir ayırıcı tanı listesine sahiptir. Ancak, spesifik laboratuvar veya görüntüleme bulgularının olmaması, hastaların başlangıçta yanlış tanı alma riskini artırmaktadır. Çocuklarda akut veya subakut başlangıçlı nörolojik veya psikiyatrik belirtiler, altta yatan olası bir inflamatuvar beyin hastalığını akla getirmelidir. cPACNS'de tanının erken konularak hızla tedaviye başlanması hastalık seyri için kritik öneme sahiptir.

Vaskülit, enfeksiyonlar veya sistemik bir inflamatuvar hastalıkla ilişkili olarak gelişirse, buna sekonder SSS vaskülit adı verilir. Sekonder SSS vaskülit enfeksiyonlar, romatizmal veya diğer inflamatuvar durumlar ya da sistemik veya lokal vasküler irritasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabilir ve tüm serebral damar segmentlerini tutabilir. Sekonder SSS vaskülitinin nöropsikiyatrik

belirtileri, primer SSS vaskülitinin belirtileriyle benzerdir. Sekonder SSS vaskülit, primer SSS vaskülitinden altta yatan sistemik vaskülitik hastalığın SSS dışı belirtileriyle ayırt edilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Çocuklarda primer SSS vaskülitinin insidansı ve prevalansı henüz belirlenmemiştir. Hem çocuklarda hem de erişkinlerde nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte, çocukluk çağındaki arteriyel iskemik inmelerin (Aİİ) önemli bir nedenini oluşturur. Çocuklar genellikle inme, hareket bozukluğu, psikotik belirtiler veya bilişsel gerileme gibi klinik fenotiplerle tanı almaktadır. Hekim farkındalığının artması, gelişmiş tanısal belirteçler, hassas nörogörüntüleme teknikleri ve beyin biyopsilerinin kullanımı sayesinde hastalığın tanınma oranı önemli ölçüde artmış, mortalite oranları ise azalmıştır. Erişkinlerde yapılan sınırlı sayıda çalışmaya göre, insidans hızının yaklaşık 2,4:1.000.000 kişi-yıl olduğu tahmin edilmektedir.¹

Çocukluk döneminde hastalık her yaşta ortaya çıkabilir. Anjiyografi pozitif cPACNS, çocuklarda erkeklerde daha sık görülürken, anjiyografi

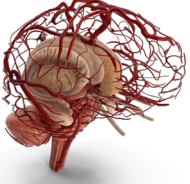
¹ Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, dr.haticebektas@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6821-330X

² Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., dibrabimoncel@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0710-7818

SSS vaskülitisi tanısı, hastalığın nadir olması ve enfeksiyöz ya da diğer inflamatuvar beyin hastalıklarıyla karışabilmesi nedeniyle oldukça zordur. Ancak bu durumun yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olması, tanının erken konulmasının ve immünsupresyon tedavisine hızlı bir şekilde başlanmasının önemini artırmaktadır. Erken müdahale ve nöroloji, romatoloji, hematoloji ve rehabilitasyon uzmanlarını içeren multidisipliner bir bakım hem prognozunu iyileştirilmesi hem de yaşam kalitesinin artırılması açısından kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

- Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007; 62: 442-451. 2007/10/11. DOI: 10.1002/ana.21226.
- Golomb MR, Fullerton HJ, Nowak-Gottl U, et al. Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the international pediatric stroke study. *Stroke* 2009; 40: 52-57. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.108.521203.
- Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2159-2167. 2005/06/30. DOI: 10.1002/art.21144.
- Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1291-1297. 2006/04/01. DOI: 10.1002/art.21766.
- Salvarani C, Hunder GG and Brown RD, Jr. Primary Central Nervous System Vasculitis. *N Engl J Med* 2024; 391: 1028-1037. DOI: 10.1056/NEJMra2314942.
- Twilt M and Benseler SM. Central nervous system vasculitis in adults and children. *Handb Clin Neurol* 2016; 133: 283-300. 2016/04/27. DOI: 10.1016/b978-0-444-63432-0.00016-5.
- Cellucci T, Tyrrell PN, Sheikh S, et al. Childhood primary angiitis of the central nervous system: identifying disease trajectories and early risk factors for persistently higher disease activity. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1665-1672. 2012/05/01. DOI: 10.1002/art.34527.
- Hutchinson C, Elbers J, Halliday W, et al. Treatment of small vessel primary CNS vasculitis in children: an open-label cohort study. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1078-1084. 2010/10/05. DOI: 10.1016/s1474-4422(10)70243-x.
- Calabrese LH and Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 20-39. 1988/01/01. DOI: 10.1097/00005792-198801000-00002.
- Cellucci T, Tyrrell PN, Pullenayegum E, et al. von Willebrand factor antigen--a possible biomarker of disease activity in childhood central nervous system vasculitis? *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1838-1845. 2012/06/29. DOI: 10.1093/rheumatology/kes156.
- Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* 2014; 370: 911-920. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1307361.
- Aviv RI, Benseler SM, Silverman ED, et al. MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 192-199. 2006/01/19.
- Küker W, Gaertner S, Nagele T, et al. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 23-29. 2008/05/31. DOI: 10.1159/000135649.
- Eleftheriou D, Cox T, Saunders D, et al. Investigation of childhood central nervous system vasculitis: magnetic resonance angiography versus catheter cerebral angiography. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 863-867. 2010/02/06. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03591.x.
- Elbers J, Halliday W, Hawkins C, et al. Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis. *Ann Neurol* 2010; 68: 602-610. 2010/10/30. DOI: 10.1002/ana.22075.
- Torres J, Loomis C, Cucchiara B, et al. Diagnostic Yield and Safety of Brain Biopsy for Suspected Primary Central Nervous System Angiitis. *Stroke* 2016; 47: 2127-2129. 20160628. DOI: 10.1161/strokeaha.116.013874.
- Twilt M and Benseler SM. The spectrum of CNS vasculitis in children and adults. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 8: 97-107. 2011/12/21. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.197.
- Quan AS, Brunner J, Rose B, et al. Diagnosis and Treatment of Angiography Positive Medium to Large Vessel Childhood Primary Angiitis of Central Nervous System (p-cPACNS): An International Survey. *Front Pediatr* 2021; 9: 654537. 2021/04/13. DOI: 10.3389/fped.2021.654537.
- Beelen J, Benseler SM, Dropol A, et al. Strategies for treatment of childhood primary angiitis of the central nervous system. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6: e567. 2019/07/30. DOI: 10.1212/nxi.0000000000000567.
- Salvarani C, Brown RD, Jr., Muratore F, et al. Rituximab therapy for primary central nervous system vasculitis: A 6 patient experience and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 399-405. 20190210. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.12.002.
- Cabreira V, Dias L, Fernandes B, et al. Tocilizumab for severe refractory primary central nervous system vasculitis: A center experience. *Acta Neurol Scand* 2022; 145: 479-483. 20211205. DOI: 10.1111/ane.13563.
- Smitka M, Bruck N, Engelland K, et al. Clinical Perspective on Primary Angiitis of the Central Nervous System in Childhood (cPACNS). *Front Pediatr* 2020; 8: 281. 2020/07/29. DOI: 10.3389/fped.2020.00281.
- Gowdie P, Twilt M and Benseler SM. Primary and secondary central nervous system vasculitis. *J Child Neurol* 2012; 27: 1448-1459. 2012/09/26. DOI: 10.1177/0883073812459352.



Bölüm 22

İmmün Aracılı Ataksiler

Huriye ÇETİN¹

Esra SERDAROĞLU²

GİRİŞ

Ataksi, istemli kas hareketlerinin koordinasyonunun bozulması olarak tanımlanır ve altta yatan etiolojinin araştırılması gerekir. Esas olarak bazal ganglionları, serebellumu ve serebral korteksi birbirine bağlayan karmaşık devrelerin işlev bozukluğundan kaynaklanır.¹ İmmün aracılı patofizyolojik mekanizmalar sıklıkla serebellumu etkileyerek hem motor hem de bilişsel alanlarda dismetri ile karakterize ilerleyici ataksiye yol açar.

İmmün aracılı ataksilerin gluten ataksi, postenfeksiyöz serebellit, paraneoplastik serebellar dejenerasyon, opsoklonus miyoklonus sendromu, anti-GAD ataksi ve primer otoimmün serebellar ataksi gibi çeşitli etyolojileri vardır.²

Over karsinomu ile ilişkili paraneoplastik serebellar dejenerasyonun ilk vakaları 1919'da Brouwer tarafından bildirilmiştir.³ Bunu, meme veya akciğer karsinomu gibi farklı kanser türleriyle ilişkili diğer vakaların tanımlanması ve serebellar ataksi (CA) ve jinekolojik kanserli hastalarda spesifik otoantikörlerin (anti-Yo) tanımlanması izlemiştir.⁴ O zamandan beri, neoplazma veya ilişkili ekstraserebellar semptomlara bağlı olarak çeşitli otoantikörler tanımlanmıştır.

Dahası, seronegatif tipte paraneoplastik serebellar dejenerasyonlar da bildirilmiştir. Serebellar otoantikörlerin, neoplazm tarafından tetiklenen otoimmünitenin CA ile ilişkili semptomların gelişmesine yol açtığını düşündürmektedir.

Paraneoplastik serebellar dejenerasyonun yerleşik kavramının aksine, paraneoplastik olmayan immün aracılı serebellar ataksilerin klinik varlığı ancak yakın zamanda belirlenmiştir.^{5,6} 1980'lerde, bu vakalar otoantikörlerle ilişkili olarak bildirilmiştir ve şu ana kadar ilişkili antikörlerin (Abs) türüne göre üç klinik durum belirlenmiştir: glutamik asit dekarboksilaza (GAD) karşı antikör geliştiren serebellar ataksi, tiroid dokusuna karşı antikör geliştiren serebellar ataksi (Hashimoto ensefalopatisinin serebellar tipi) ve gliadin (gluten ataksisi) karşı antikör geliştiren serebellar ataksi. Bunları karakterize eden özellikler şunlardır: (1) serumda veya beyin omurilik sıvısında (BOS) antikör pozitifliği; (2) erken evrede manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) serebellumun hafif veya hiç atrofisi olmaması; (3) en azından kısmen immünoterapi veya gluten ataksisi durumunda glutensiz diyetle sıkı sıkıya bağlılık ile serebellar ataksinin iyileştirilmesi. Bu üç alt tipe ek olarak, yakın zamanda primer otoimmün

¹ Arş. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., huriyecetin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7911-9981

² Doç. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., esra.serdaroglu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9925-0859

le karakterizedir. İlk tedavi seçeneği intravenöz metilprednizolondur ve bunu oral prednizolon idame immünoterapisi izler. Klinik seyrin tek-rarlayan-düzelen nitelikte olması nedeniyle uzun vadeli idame tedavisi gereklidir.^{66,67}

SONUÇ

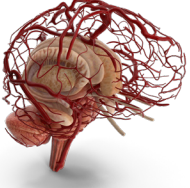
İmmün aracılı ataksiler çeşitli etiyojilere sahiptir ve serebellumun farklı patofizyolojik mekanizmalarla otoimmünitenin hedefi olabileceğini düşündürmektedir. Belirli etiyojilere sahip immün aracılı ataksiler serebellar rezervin korunduğu erken aşamada immünoterapiye iyi yanıt verir. Bu nedenle, klinisyenler terapötik fırsatları erken değerlendirmelidir.¹⁵

KAYNAKLAR

1. Pavone P, Praticò AD, Pavone V, et al. Ataxia in children: early recognition and clinical evaluation. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):6.
2. Mitoma H, Manto M, Hadjivassiliou M. Immune-Mediated Cerebellar Ataxias: Clinical Diagnosis and Treatment Based on Immunological and Physiological Mechanisms. *J Mov Disord.* 2021;14(1):10-28.
3. Brouwer B. Beitrag zur kenntnis der chronischen diffusen kleinhirnerkrankungen. *Neurol Centralbl.* 1919;38:674-682.
4. Greenlee JE, Brashear HR. Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. *Ann Neurol.* 1983;14:609-613.
5. Honnorat J, Saiz A, Giometto B, et al. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. Study of 14 patients. *Arch Neurol.* 2001;58:225-230.
6. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Chattopadhyay AK, et al. Clinical, radiological, neurophysiological and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet.* 1998;352:1582-1585.
7. Zuliani L, Sabater L, Saiz A, et al. Homer 3 autoimmunity in subacute idiopathic cerebellar ataxia. *Neurology.* 2007;68:239-240.
8. Jarius S, Martínez-García P, Hernández AL, et al. Two new cases of anti-Ca (anti-ARHGAP26/GRAF) autoantibody-associated cerebellar ataxia. *J Neuroinflammation.* 2013;10:7.
9. Mitoma H, Adhikari K, Aeschlimann D, et al. Consensus paper: neuroimmune mechanisms of cerebellar ataxias. *Cerebellum.* 2016;15:213-232.
10. Mitoma H, Hadjivassiliou M, Honnorat J. Guidelines for treatment of immune-mediated cerebellar ataxias. *Cerebellum Ataxias.* 2015;2:14.
11. Mitoma H, Manto M, Hadjivassiliou M. Nonparaneoplastic autoimmune cerebellar ataxias. *MedLink Neurology.* 2019 Aug 23.
12. Hadjivassiliou M, Boscolo S, Tongiorgi E, et al. Cerebellar ataxia as a possible organ-specific autoimmune disease. *Mov Disord.* 2008;23:1370-1377.
13. Hadjivassiliou M, Graus F, Honnorat J, et al. Diagnostic criteria for primary autoimmune cerebellar ataxia—guidelines from an International Task Force on Immune-Mediated Cerebellar Ataxias. *Cerebellum.* 2020;19:605-610.
14. Mitoma H, Manto M. The physiological basis of the therapies for cerebellar ataxias. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9:396-413.
15. Mitoma H, Manto M, Hampe CS. Time is cerebellum. *Cerebellum.* 2018;17:387-391.
16. Hadjivassiliou M, Mitoma H, Manto M. Autoimmune ataxia. In: Mitoma H, Manto M, editors. *Neuroimmune Diseases: From Cells to the Living Brain.* Cham, Switzerland: Springer Nature ve 599-620., 2019. pp.
17. Hadjivassiliou M, Graus F, Honnorat J, et al. Diagnostic criteria for primary autoimmune cerebellar ataxia—guidelines from an International Task Force on Immune-Mediated Cerebellar Ataxias. *Cerebellum.* 2020;19:605-610.
18. Ducray F, Demarquay G, Graus F, et al. Seronegative paraneoplastic cerebellar degeneration: the PNS Euro-network experience. *Eur J Neurol.* 2014;21:731-735.
19. Mitoma H, Adhikari K, Aeschlimann D, et al. Consensus paper: neuroimmune mechanisms of cerebellar ataxias. *Cerebellum.* 2016;15(2):213-232.
20. Muñoz-Castrillo S, Honnorat J, Mitoma H, Manto M. *Neuroimmune Diseases: From Cells to the Living Brain.* Cham, Switzerland: Springer Nature, syndromes, 2019. Paraneoplastic neurological ve 439-485., pp.
21. Jarius S, Wildemann B. 'Medusa-head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 1: anti-GluR1, anti-Homer-3, anti-Sj/ITPR1 and anti-CARP VIII. *J Neuroinflammation.* 2015;12:166.
22. Hampe CS. Significance of autoantibodies. In: Mitoma H, Manto M, editors. *Neuroimmune Diseases: From Cells to the Living Brain.* Cham, Switzerland: Springer Nature ve 109-142., 2019. pp.
23. Clin, Hadjivassiliou M. Immune-mediated acquired ataxias. *Handb.* 2012 ve 103:189-199.
24. Mitoma H, Manto M, Hadjivassiliou M. Nonparaneoplastic autoimmune cerebellar ataxias. *MedLink Neurology.* 2019 Aug 23.
25. Mitoma H, Hadjivassiliou M, Honnorat J. Guidelines for treatment of immune-mediated cerebellar ataxias. *Cerebellum Ataxias.* 2015;2:14.
26. Sawaishi Y, Takada G. Acute cerebellitis. *Cerebellum.* 2002;1:223-228.
27. Ito H, Sayama S, Irie S, et al. Antineuronal antibodies in acute ataxia following Epstein-Barr infection. *Neurology.* 1994;44:1506-1507.

28. Blumkin L, Pranzatelli MR. Acquired ataxias, infectious and para-infectious. *Handb Clin Neurol*. 2012;103:137–146.
29. Sivaswamy L. Approach to acute ataxia in childhood: diagnosis and evaluation. *Pediatr*. 2014;43:153–159.
30. Connolly AM, Dodson WE, Prensky AL, Rust RS. Course and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann Neurol*. 1994;35:673–679.
31. Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E, et al. Clinical and immunological features of opsoclonus-myoclonus syndrome in the era of neuronal cell surface antibodies. *JAMA Neurol*. 2016;73:417–424.
32. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittock SJ, et al. Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch Neurol*. 2012;69:1598–1607.
33. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008;7:327–340.
34. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol*. 2010;67:330–335.
35. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1135–1140.
36. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain*. 2003;126:1409–1418.
37. Mitoma H, Manto M, Hampe CS. Pathogenic Roles of Glutamic Acid Decarboxylase 65 Autoantibodies in Cerebellar Ataxias. *J Immunol Res*. 2017;2913297.
38. Mitoma H, Manto M, Hadjivassiliou M. Immune-Mediated Cerebellar Ataxias: Clinical Diagnosis and Treatment Based on Immunological and Physiological Mechanisms. *J Mov Disord*. 2021;14(1):10–28.
39. Ariño H, Gresa-Arribas N, Blanco Y, et al. Cerebellar ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: immunologic profile and long-term effect of immunotherapy. *JAMA Neurol*. 2014; 71:1009–1016.
40. Rakocevic G, Raju R, Dalakas MC. Anti-glutamic acid decarboxylase antibodies in the serum and cerebrospinal fluid of patients with stiff-person syndrome: correlation with clinical severity. *Arch Neurol*. 2004;61(6):902–904.
41. Balint B, Bhatia KP. Stiff person syndrome and other immune-mediated movement disorders - new insights. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:496–506.
42. Ishida K, Mitoma H, Song SY, et al. Selective suppression of cerebellar GABAergic transmission by an auto-antibody to glutamic acid decarboxylase. *Ann Neurol*. 1999;46:263–267.
43. Hampe CS, Petrosini L, De Bartolo P, et al. Monoclonal antibodies to 65kDa glutamate decarboxylase induce epitope specific effects on motor and cognitive functions in rats. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;10.1186/, 8:82.
44. Mitoma H, Manto M, Hampe CS. Immune-mediated cerebellar ataxias: practical guidelines and therapeutic challenges. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17:33–58.
45. Hadjivassiliou M. Advances in Therapies of Cerebellar Disorders: Immune-mediated Ataxias. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(6):423–431.
46. Hadjivassiliou M, Currie S, Hoggard N. MR spectroscopy in paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neuroradiol*. 2013;40:310–312.
47. Hadjivassiliou M, Davies-Jones GA, Sanders DS, Grünewald RA. Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1221–1224.
48. Souayah N, Chin RL, Brannagan TH, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on cerebellar ataxia and neuropathic pain associated with celiac disease. *Eur J Neurol*. 2008;15:1300–1303.
49. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology*. 2013;80:1740–1745.
50. Cervio E, Volta U, Verri M, et al. Sera of patients with celiac disease and neurologic disorders evoke a mitochondrial-dependent apoptosis in vitro. *Gastroenterology*. 2007;133:195–206.
51. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:560–563.
52. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodroffe N, Williamson C, Grünewald RA. Gluten ataxia. *Cerebellum*. 2008;7:494–498.
53. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Sanders DS, Shanmugarajah P, Hoggard N. Effect of gluten-free diet on cerebellar MR spectroscopy in gluten ataxia. *Neurology*. 2017; 89:705–709.
54. Sarrigiannis PG, Hoggard N, Aeschlimann D, et al. Myoclonus ataxia and refractory coeliac disease. *Cerebellum Ataxias*. 2014;1:11.
55. Shibasaki H, Hallett M. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve*. 2005;31:157–174.
56. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology*. 2001;56:1104–1106.
57. Urushitani M, Uda K, Kameyama M. Miller Fisher-Guillain-Barré overlap syndrome with enhancing lesions in the spinocerebellar tracts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:241–243.
58. Sandler RD, Hoggard N, Hadjivassiliou M. Miller-Fisher syndrome: is the ataxia central or peripheral? *Cerebellum Ataxias*. 2015 ve 2:3.
59. Kim YK, Kim JS, Jeong SH, et al. Cerebral glucose metabolism in Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:512–517.
60. Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol*. 2013 ve 73:120–128.
61. Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, et al. DPPX potassium channel antibody: frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology*. 2014;83:1797–1803.
62. Van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*. 2016;87:521–528.

63. Joubert B, Gobert F, Thomas L, et al. Autoimmune episodic ataxia in patients with anti-CASPR2 antibody-associated encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4:e371.
64. DeBellard ME, Tang S, Mukhopadhyay G, et al. Myelin-associated glycoprotein inhibits axonal regeneration from a variety of neurons via interaction with a sialoglycoprotein. *Mol Cell Neurosci*. 1996;7:89–101.
65. Zis P, Rao DG, Hoggard N, et al. Anti-MAG associated cerebellar ataxia and response to rituximab. *J Neurol*. 2018;265:115–118.
66. Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) *Brain*. 2010;133:2626–2634.
67. Dudesek A, Rimmele F, Tesar S, et al. CLIPPERS: Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin Exp Immunol*. 2014; 175:385–396.



Bölüm 23

Postenfeksiyöz Akut Serebellar Ataksi ve Akut Serebellit

Parvana AMRAHOVA¹

Esra SERDAROĞLU²

GİRİŞ

Ataksi, merkezi sinir sisteminin farklı düzeylerindeki problemlere bağlı olarak, hareketlerde, koordinasyonda ve dengede bozulmayla karakterize özgül olmayan bir belirtidir. Genellikle bazal gangliyonlar, serebellum veya serebral kortekste ki hasarlar veya inflamasyon sonucu gelişir. Çocukluk çağında görülen ataksiler, klinik seyir ve ilişkili nörolojik bozuklukların özelliklerine göre sınıflandırılır. Çocukluk çağı ataksilerinin patogenezi net belli olmamakla birlikte santral sinir sisteminin hem konjenital anomalileriyle ilişkili hem de edinsel olabilir.¹⁻³ Ataksi klinik olarak genellikle trunkal instabilite ve geniş tabanlı yürüyüş olarak tanımlanan ataksik yürüyüş ile kendini gösterir. Küçük çocuklarda ise klinik kendini basit hareketlerde dengesizlik veya yürümeyi reddetme şeklinde gösterir.^{4,5}

Postenfeksiyöz akut serebellar ataksi ve akut serebellit çocukluk çağındaki akut serebellar disfonksiyonun en önemli nedenlerindendir ve pediatrik acil servise başvurunun yaygın bir nedenidir.^{6,7}

Akut serebellar ataksi ve akut serebellit; paraenfeksiyöz, enfeksiyon sonrası veya aşılama son-

rası serebellar inflamasyonla karakterize bir süreci temsil eder. Bu tanımlar arasında önemli bir örtüşme vardır. Akut serebellar ataksi, akut gövde ve yürüyüş ataksisi, değişken derecede nistagmus, dizartri ve hipotoni ile karakterize edilen iyi huylu bir durumu temsil eder. Çoğunlukla küçük çocuklarda görülür, aniden ortaya çıkar ve haftalar içinde iyileşir. Nörogörüntüleme normaldir. Şiddetli serebellit vakaları, spektrumun diğer ucunu temsil eder; sıklıkla bilinç değişikliği, fokal nörolojik defisitler, artan kafa içi basınç, hidrosefali ve hatta herniasyonun görüldüğü akut serebellar belirtiler ortaya çıkar. Nörogörüntüleme anormaldir ve prognoz akut serebellar ataksiye göre daha az olumludur.^{8,9}

POSTENFEKSİYÖZ AKUT SEREBELLAR ATAKSİ

Akut serebellar ataksi (ASA) ilk olarak Shepherd tarafından 1868'de 5 yaşındaki bir çocukta tanımlanmıştır.¹⁰ Batten, 5 ataksi vakası üzerinden akut ataksinin konjenital ve ilerleyici ataksilerden farklı bir durum olduğunu göstermiş, akut ataksik hastaları "daha önce oldukça sağlıklı olan bir çocukta akut bir hastalığın ardından aniden ataksinin geliştiği vakalar" şeklinde tariflemiştir.¹¹

¹ Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., pamrahova.m@gmail.com, ORCID iD: 0009-0003-4041-0717

² Doç. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., esra.serdaroglu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9925-0859

KAYNAKLAR

- Pavone, P., Praticò, A.D., Pavone, V. *et al.* Ataxia in children: early recognition and clinical evaluation. *Ital J Pediatr.* 2017; 43:6.
- Akbar U, Ashizawa T. Ataxia. *Neurol Clin.* 2015; 33:225–48.
- Monzani, N.A., Corsello, A., Tagliabue, C. *et al.* Early acute cerebellar ataxia after meningococcal B vaccine: a case report of a 7-month-old infant and a review of the literature. *Ital J Pediatr.* 2023; 49(1), 61.
- Caffarelli, M., Kimia, A. A., & Torres, A. R. *et al* Acute ataxia in children: a review of the differential diagnosis and evaluation in the emergency department. *Pediatric Neurology.* 2016; 65, 14-30.
- Whelan HT, Verma S, Guo Y, *et al.* Evaluation of the child with acute ataxia: a systematic review. *Pediatr Neurol.* 2013; 49:15-24.
- Adachi M, Kawanami T, Ohshima H, Hosoya T. Cerebellar atrophy attributed to cerebellitis in two patients. *Magn Reson Med Sci.* 2005; 4(2):103–7.
- Lancella, L., Esposito, S., Galli, M.L. *et al.* Acute cerebellitis in children: an eleven year retrospective multicentric study in Italy. *Ital J Pediatr.* 2017;43, 54.
- Desai J, Mitchell WG. Acute Cerebellar Ataxia, Acute Cerebellitis, and Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. *Journal of Child Neurology.* 2012; 27(11):1482-1488.
- Emelifeonwu JA, Shetty J, Kaliaperumal C, *et al.* Acute Cerebellitis in Children: A Variable Clinical Entity. *Journal of Child Neurology.* 2018;33(10):675-684.
- Shepherd AB. Paralysis after scarlet fever. *M. Times h Gaz.* 1868;1:144.
- Batten FE. Ataxia in childhood. *Brain.* 1905;28:484–505.
- Naselli A, Pala G, Cresta F, Finetti M, Biancheri R, Renna S. Acute post-infectious cerebellar ataxia due to co-infection of human herpesvirus-6 and adenovirus mimicking myositis. *Italian Journal of Pediatrics* 2014, 40:98
- Connolly AM, Dodson WE, Prensky AL, Rust RS. Course and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann Neurol* 1994; 35:673–679
- Gunaratna GPS, Mohammad SS, Blyth CC, *et al.* Post-infectious Acute Cerebellar Syndromes in Children: A Nationally Ascertained Case Series From Australia 2013–2018. *Journal of Child Neurology.* 2022;37(7):617–623.
- Musselman KE, Stoyanov CT, Marasigan R, *et al.* Prevalence of ataxia in children. *Neurology.* 2014; 82:80–9.
- Garone G, Reale A, Vanacore N, *et al.* Acute ataxia in paediatric emergency departments: a multicentre Italian study. *Arch Dis Child.* 2019; 104:768–74.
- Nussinovitch M, Prais D, Volovitz B, *et al.* Post-infectious acute cerebellar ataxia in children. *Clin Pediatr (Phila).* 2003; 581-584., 42:
- Thakkar K, Maricich SM, Alper G. Acute Ataxia in Childhood: 11-Year Experience at a Major Pediatric Neurology Referral Center. *Journal of Child Neurology.* 2016;31(9):1156-1160.
- Kirik S, Aslan M, Özgör B, Güngör S, Aslan N. Acute Ataxia in Childhood: Clinical Presentation, Etiology, and Prognosis of Single-Center Experience. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37(3):e97-e99.
- Ryan MM, Engle EC: Acute ataxia in childhood. *J Child Neurol* 2003, 18(5):309–316.
- Saito H, Yanagisawa T. Acute cerebellar ataxia after influenza vaccination with recurrence and marked cerebellar atrophy. *Tohoku J Exp Med.* 1989; 158:95–103.
- Deisenhammer F, Pohl P, Bösch S, Schmidauer C. Acute cerebellar ataxia after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Acta Neurol Scand.* 1994; 89:462–3.
- Katafuchi Y, Aida K, Shiotsuki Y, Yamashita Y, Horikawa M, Andou H [Acute cerebellar ataxia and facial palsy after DPT immunization]. *No To Hattatsu.* 1989; 21:465–9.
- Sunaga Y, Hikima A, Ostuka T, Morikawa A. Acute cerebellar ataxia with abnormal MRI lesions after varicella vaccination. *Pediatr Neurol.* 1995; 13:340–2.
- Cutroneo PM, Italiano D, Trifirò G, *et al.* Acute cerebellar ataxia following meningococcal group C conjugate vaccination. *J Child Neurol.* 2014; 29:128–30.
- Parvez MS, Ohtsuki G. Acute cerebellar inflammation and related ataxia: mechanisms and pathophysiology. *Brain sciences.* 2022 Mar 10; 12(3):367.
- Poretti A, Benson JE, Huisman TA, Boltshauser E. Acute ataxia in children: approach to clinical presentation and role of additional investigations. *Neuropediatrics.* 2013; 44(3):127-141.
- Daaboul Y, Vern BA, Blend MJ. Brain SPECT imaging and treatment with IVIg in acute post-infectious cerebellar ataxia: case report. *Neurol Res.* 1998; 20:85–88.
- Go T. Intravenous immunoglobulin therapy for acute cerebellar ataxia. *Acta Paediatr.* 92:504–506.
- Sawaishi Y, Takada G. Acute cerebellitis. *Cerebellum.* 2002; 1:223–8.
- De Bruecker Y, Claus F, Demaerel P, *et al.* MRI findings in acute cerebellitis. *Eur Radiol.* 2004; 14(8):1478–83.
- Horowitz MB, Pang D, Hirsch W. Acute cerebellitis: case report and review. *Pediatr Neurosurg.* 1991; 17:142-145.
- Serrallach BL, Orman G, Boltshauser E, *et al.* Neuroimaging in cerebellar ataxia in childhood: A review. *J Neuroimaging.* 2022; 32(5):825-851.
- García-Iñiguez JP, López-Pisón FJ, Revilla P, *et al.* Acute cerebellitis in paediatric patients: Our experience. *Neurologia (Engl Ed).* 2019; 34(5):291-29
- Levy EI, Harris AE, Omalu BI, *et al.* Sudden death from fulminant acute cerebellitis. *Pediatr Neurosurg.* 2001; 35:24-28.
- Papavasiliou AS, Kotsalis C, Trakadas S. Transient cerebellar mutism in the course of acute cerebellitis. *Pediatr Neurol.* 2004; 30:71-74.
- Dimova PS, Bojinova VS, Milanov IG. Transient mutism and pathological laughter in the course of cerebellitis. *Pediatr Neurol.* 2009; 41:49-52.
- Kornreich L, Shkalim-Zemer V, Levinsky Y, Abdallah W, Ganelin-Cohen E, Straussberg R. Acute Cerebellitis in Children: A Many-Faceted Disease. *Journal of Child Neurology.* 2016; 31(8):991-997.

39. Carceller Lecho'n F, Duat Rodríguez A, Sirvent Cerdá SI, et al. Hemicerebellitis: report of three paediatric cases and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014; 18(3):273-281.
40. Roldan H, Garcia-Conde M, Ginoves-Sierra M, Rodriguez R. Acute hemicerebellitis with obstructive hydrocephalus in a young adult. *World Neurosurg*. 2011;;75(5-6):726-30; discussion 618-9.
41. Schmahmann JD. Plasmapheresis improves outcome in postinfectious cerebellitis induced by Epstein-Barr virus. *Neurology*. 2004; 27;62(8):1443.
42. Yildirim M, Gocmen R, Konuskan B, Parlak S, Yalnizoglu D, Anlar B. Acute Cerebellitis or Postinfectious Cerebellar Ataxia? Clinical and Imaging Features in Acute Cerebellitis. *J Child Neurol*. 2020 May;35(6):380-388.



Bölüm 24

Paraneoplastik Sendrom ve Opsoklonus Miyoklonus Sendromu

Ezgi ÇAĞLAR¹
Meltem DİREK²

PARANEOPLASTİK SENDROM

Tümörlerin doğrudan basısına veya tümörün salgıladığı fonksiyonel peptit ve hormonların etkisi ile görülen bulguların oluşturduğu tabloya ‘**paraneoplastik sendrom**’ (PS) denir.

Bu sendrom tümörün salgıladığı maddelerin etkisi ile oluşabildiği gibi tümör ile normal konak doku arasındaki immun çapraz reaksiyona bağlı da oluşabilir. PS’nin erken tanı ve etkili tedavisi, hastalığın prognozunda önemlidir. Bazı olgular da kanser tanısından önce hastalık kendisini PS bulguları ile gösterebilir.¹ Tümörün erken saptanması özellikle paraneoplastik nörolojik sendromlarda sık görülmektedir

Paraneoplastik Nörolojik sendrom (PNS)

Nörolojik bulgular, merkezi sinir sistemine doğrudan yayılım ya da metastaz göstermeden neoplazmin oluşturduğu immünolojik reaksiyona bağlı ortaya çıkar. PNS, ilişkili kanser türüne göre değişmekle birlikte, kanserlerin yaklaşık %1-15’inde bulunabilir. Hastaların %70’inde kanser tanısından 5-10 yıl öncesinde görülebilir.²

Nörolojik bir bozukluğun paraneoplastik olarak tanınması tümörün erken tespit edilmesini sağlar. Böylece kansere bağlı oluşabilecek komplikasyonların önceden tanınmasını ve gereksiz tetkik yapılmasını önler. Bazı sendromlarda immünomodülatör tedavi ve tümörün tedavisi ile iyileşme sağlanabilir.^{1,2}

PNS Patogenezi

PNS, tümör hücrelerinde eksprese edilen ve konak sinir sisteminde de doğal olarak eksprese edilen antijenlere karşı oluşan bir immün yanıt aracılığı ile oluşur. Tümör hücresi apoptozunu takiben salınan antijenler, antijen sunan hücreler tarafından periferik lenf düğümlerindeki yardımcı T hücrelerine (CD4 +) sunulur. CD4 + T hücreleri daha sonra antijene özgü B hücrelerini aktive ederek, antikor üreten plazma hücrelerine dönüştürür. Hücre yüzey antijenleri ve hücre içi antijenlere yönelik antikorlarla ilişkili hastalık mekanizmaları, farklılık göstermektedir. Hücre içi antijenlere karşı oluşan antikorlar doğrudan patojenik değildir. Fakat hücre içi antijenlerle ilişkili olanlar sitotoksik T hücresi (CD8 +) aracılı hücre hasar gösterir. Hücre içi antijenlere

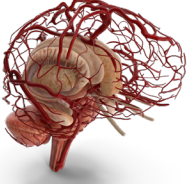
¹ Uzm. Dr., Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., ezgicaglar2010@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6184-0917

² Doç. Dr., Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., m_lt_m82@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1815-7981

KAYNAKLAR

1. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010 Sep;85(9):838-54. doi: 10.4065/mcp.2010.0099. Erratum in: *Mayo Clin Proc.* 2011 Apr;86(4):364. Dosage error in article text. PMID: 20810794; PMCID: PMC2931619.
2. Marsili L, Marcucci S, LaPorta J, Chirra M, Espay AJ, Colosimo C. Paraneoplastic Neurological Syndromes of the Central Nervous System: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomedicines.* 2023 May 9;11(5):1406. doi: 10.3390/biomedicines11051406. PMID: 37239077; PMCID: PMC10216177.
3. Gilligan M, McGuigan C, McKeon A. Paraneoplastic Neurologic Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023 Mar;23(3):67-82. doi: 10.1007/s11910-023-01250-w. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36781586; PMCID: PMC10011323.
4. Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol.* 2022 Feb;22(1):19-31. doi: 10.1136/practneurol-2021-003073. Epub 2021 Sep 11. PMID: 34510016.
5. Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Antoine JG, Desestret V, Dubey D, Giometto B, Irani SR, Joubert B, Leypoldt F, McKeon A, Prüss H, Psimaras D, Thomas L, Titulaer MJ, Vedeler CA, Verschuuren JJ, Dalmau J, Honnorat J. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 May 18;8(4):e1014. doi: 10.1212/NXI.0000000000001014. PMID: 34006622; PMCID: PMC8237398.
6. Sardiña González C, Martínez Vivero C, López Castro J. Paraneoplastic syndromes review: The great forgotten ones. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022 Jun;174:103676. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103676. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35378267.
7. Barbagallo M, Vitaliti G, Pavone P, Romano C, Lubrano R, Falsaperla R. Pediatric Autoimmune Encephalitis. *J Pediatr Neurosci.* 2017 Apr-Jun;12(2):130-134. doi: 10.4103/jpn.185_16. PMID: 28904568; PMCID: PMC5588635.
8. Honnorat J, Didelot A, Karantoni E, Ville D, Ducray F, Lambert L, Deiva K, Garcia M, Pichit P, Cavillon G, Rogemond V, DeLattre JY, Tardieu M. Autoimmune limbic encephalopathy and anti-Hu antibodies in children without cancer. *Neurology.* 2013 Jun 11;80(24):2226-32. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e9c3. Epub 2013 May 8. PMID: 23658383.
9. Braczkowski M, Soszyński D, Sierakowska A, Braczkowski R, Kufel K, Łabuz-Roszak B. Autoimmune Encephalitis with Antibodies: Anti-NMDAR, Anti-AMPAR, Anti-GQ1b, Anti-DPPX, Anti-CASPR2, Anti-LGI1, Anti-RI, Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-CV2 and Anti-GABAAR, in the Course of Psychoses, Neoplastic Diseases, and Paraneoplastic Syndromes. *Diagnostics (Basel).* 2023 Aug 3;13(15):2589. doi: 10.3390/diagnostics13152589. PMID: 37568953; PMCID: PMC10417199.
10. Kunchok A, McKeon A, Zekeridou A, Flanagan EP, Dubey D, Lennon VA, Klein CJ, Mills JR, Pittock SJ. Autoimmune/Paraneoplastic Encephalitis Antibody Biomarkers: Frequency, Age, and Sex Associations. *Mayo Clin Proc.* 2022 Mar;97(3):547-559. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.07.023. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34955239.
11. Ibrahim Ismail I, K John J, Ibrahim M, Al-Hashel JY. Paraneoplastic Limbic Encephalitis Associated with Anti-CV2/CRMP5 Antibodies Secondary to Thymoma in an Adolescent. *Case Rep Neurol.* 2020 Feb 5;12(1):50-55. doi: 10.1159/000505232. PMID: 32110228; PMCID: PMC7036575.
12. Chatham M, Niravath P. Anti-Yo-Associated Paraneoplastic Cerebellar Degeneration: Case Series and Review of Literature. *Cureus.* 2021 Dec 6;13(12):e20203. doi: 10.7759/cureus.20203. PMID: 35004023; PMCID: PMC8727331.
13. Rossor T, Yeh EA, Khakoo Y, Angelini P, Hemingway C, Irani SR, Schleiermacher G, Santosh P, Lotze T, Dale RC, Deiva K, Hero B, Klein A, de Alarcon P, Gorman MP, Mitchell WG, Lim M; OMS Study Group. Diagnosis and Management of Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome in Children: An International Perspective. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Mar 8;9(3):e1153. doi: 10.1212/NXI.0000000000001153. PMID: 35260471; PMCID: PMC8906188.
14. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve, and muscle. *Muscle Nerve.* 2000 Dec;23(12):1800-18. doi: 10.1002/1097-4598(200012)23:12<1800::aid-mus3>3.0.co;2-x. PMID: 11102903.
15. Medeiros LM, Morais TC, Primo AEL, Speltri VC, Rocha MSG. Stiff-Person Syndrome and Graves' Disease: A Pediatric Case Report. *Child Neurol Open.* 2016 Dec 15;3:2329048X16684397. doi: 10.1177/2329048X16684397. PMID: 28503622; PMCID: PMC5417285.
16. Dalakas MC. Stiff Person Syndrome and GAD Antibody-Spectrum Disorders. *Continuum (Minneapolis).* 2024 Aug 1;30(4):1110-1135. doi: 10.1212/CON.0000000000001457. PMID: 39088290.
17. Budhram A, Sechi E, Flanagan EP, Dubey D, Zekeridou A, Shah SS, Gadoth A, Naddaf E, McKeon A, Pittock SJ, Zalewski NL. Clinical spectrum of high-titre GAD65 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 Feb 9;92(6):645-54. doi: 10.1136/jnnp-2020-325275. Epub ahead of print. PMID: 33563803; PMCID: PMC8142435.
18. Chalk CH, Windebank AJ, Kimmel DW, McManis PG. The distinctive clinical features of paraneoplastic sensory neuronopathy. *Can J Neurol Sci / J Can Sci Neurol.* 1992;19:346-51.
19. Graus F, Vincent A, Pozo-Rosich P, et al. Anti-glial nuclear antibody: marker of lung cancer-related paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol.* 2005;165(1-2):166-171.
20. Swafford C, Roach ES. Juvenile Dermatomyositis and the Inflammatory Myopathies. *Semin Neurol.* 2020 Jun;40(3):342-348. doi: 10.1055/s-0040-1705120. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32252099.

21. Zhou J, Jin M, Su Y, Zhuo X, Fu L, Ren X, Ren C, Zhou A, Li J, Zhang W. Clinical Presentation, Management, and Diagnostic Performance of 2021 Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes in Childhood. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2024 May;11(3):e200242. doi: 10.1212/NXI.000000000000200242. Epub 2024 Apr 24. PMID: 38657195; PMCID: PMC11087047.
22. Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imaging of autoimmune encephalitis--Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience*. 2015 Nov 19;309:68-83. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.037. Epub 2015 May 23. PMID: 26012492.
23. McKeon A, Ahlskog JE, Britton JW, Lennon VA, Pittock SJ. Reversible extralimbic paraneoplastic encephalopathies with large abnormalities on magnetic resonance images. *Arch Neurol*. 2009 Feb;66(2):268-71. doi: 10.1001/archneurol.2008.556. Erratum in: *Arch Neurol*. 2011 Mar;68(3):371. Britton, Jeffrey A [corrected to Britton, Jeffrey W]. PMID: 19204167.
24. Deng B, Cai M, Qiu Y, Liu X, Yu H, Zhang X, Huang H, Zhao X, Yang W, Dong S, Jin L, Chu S, Chen X. MRI Characteristics of Autoimmune Encephalitis With Autoantibodies to GABAA Receptor: A Case Series. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Mar 25;9(3):e1158. doi: 10.1212/NXI.0000000000001158. Erratum in: *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Sep 7;9(6):e200040. doi: 10.1212/NXI.000000000000200040. PMID: 35338092; PMCID: PMC8958939.
25. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, Geis C, Lancaster E, Titulaer MJ, Rosenfeld MR, Graus F. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019 Nov;18(11):1045-1057. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31326280.
26. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26906964; PMCID: PMC5066574.
27. Hsu M, Tejani I, Shah N, Olaosebikan R, Kumar A, Naik S. Review of Opsoclonus-Myoclonus Ataxia Syndrome in Pediatric Patients. *Children (Basel)*. 2024 Mar 19;11(3):367. doi: 10.3390/children11030367. PMID: 38539402; PMCID: PMC10968807.
28. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Multifactorial analysis of opsoclonusmyoclonus syndrome etiology ("Tumor" vs. "No tumor") in a cohort of 356 US children. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27097.
29. Armangué T, Titulaer MJ, Sabater L, et al A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma. *Ann Neurol* 2014;75(3):435-441.
30. Emamikhah M, Babadi M, Mehrabani M, et al Opsoclonus-myoclonus syndrome, a post-infectious neurologic complication of COVID-19: case series and review of literature. *J Neurovirol* 2021;27(1):26-34.
31. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Demographic, clinical, and immunologic features of 389 children with opsoclonus-myoclonus syndrome: a cross-sectional study. *Front Neurol* 2017;8(September):153-158.
32. Matthey KK, Blaes F, Hero B, et al. Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004. In: *Cancer Letters*. Vol 228. Ireland: Cancer Lett; 2005:275-282. doi: 10.1016/j.canlet.2005.01.051
33. Anand G, Bridge H, Rackstraw P, et al Cerebellar and cortical abnormalities in paediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2015;57(3):265-272.
34. Brunklaus A, Pohl K, Zuberi SM, De Sousa C. Investigating neuroblastoma in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch Dis Child* 2012;97(5):461-463.
35. Bleeker G, Tytgat GAM, Adam JA, et al 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG-PET imaging for diagnosing neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(9):CD009263
36. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Demographic, clinical, and immunologic features of 389 children with opsoclonus-myoclonus syndrome: a cross-sectional study. *Front Neurol*. 2017;8:468. doi: 10.3389/fneur.2017.00468
37. Gorman MP. Update on diagnosis, treatment, and prognosis in opsoclonusmyoclonus-ataxia syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(6):745-750.
38. Wilbur C, Yea C, Licht C, Irwin MS, Yeh EA. An upfront immunomodulatory therapy protocol for pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66(8):e27776.
39. Dale RC, Gorman MP, Lim M. Autoimmune encephalitis in children: clinical phenomenology, therapeutics, and emerging challenges. *Curr Opin Neurol* 2017;30(3):334-344.
40. Wilbur C, Yea C, Licht C, Irwin MS, Yeh EA. An upfront immunomodulatory therapy protocol for pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66(8):e27776.
41. Mitchell WG, Wooten AA, O'Neil SH, Rodriguez JG, Cruz RE, Wittern R. Effect of increased immunosuppression on developmental outcome of opsoclonus myoclonus syndrome (OMS). *J Child Neurol* 2015;30(8):976-982.
42. De Grandis E, Parodi S, Conte M, et al Long-term follow-up of neuroblastoma associated opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome. *Neuropediatrics* 2009;40(3):103-111.
43. Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, et al Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002; 109(1):86-98.
44. Mitchell WG, Brumm VL, Azen CG, Patterson KE, Allier SK, Rodriguez J. Longitudinal neurodevelopmental evaluation of children with opsoclonus-ataxia. *Pediatrics* 2005;116(4):901-907.



Bölüm 25

Serebral Folat Eksikliği ve Folat Reseptörü Otoimmünitesi

Sonay ARSLAN ŞAHAN¹

Meltem ÇOBANOĞULLARI DİREK²

GİRİŞ

Serebralfolat eksikliği (SFE), kan folat seviyelerinin normal beyin omurilik sıvısında (BOS) 5-metiltetrahidrofolat (5-MTHF) düzeylerinin düşük olduğu nadir ve ilerleyici bir nörolojik hastalıktır. SFE'nin temel nedeni, koroidpleksustan beyne folat taşınmasını engelleyen serum folat reseptör-alfa (FR α) otoantikörlerinin varlığı olarak tanımlanmıştır. Ancak vakaların az bir bölümünde, mitokondriyaldisfonksiyonlar, doğuştan metabolizma bozuklukları ve folat reseptör-alfa (FOLR1) genindeki fonksiyon kaybı mutasyonları görülmektedir. SFE, otuzdan fazla nörolojik bozukluk ile ilişkilendirilmiştir. Bu bölümde SFE'nin etiyolojisi, klinik bulguları ve güncel tedavi yaklaşımları ele alınacaktır.

FOLAT/FOLİK ASİT

Folat, vücutta sentezlenemeyen, suda çözünabilen önemli bir B-kompleks vitaminidir. Hem hayvansal hem bitkisel kaynaklı besinlerde doğal olarak bulunur ve nükleik asit ile amino asit metabolizmasında önemli bir koenzim işlevi gö-

rür. Folik asit alımının yetersiz olduğu durumlarda spinabifida, epilepsi, psikomotor gelişim geriliği ve otizm gibi durumların görülme sıklığı artmaktadır.¹

Doğal gıdalarda poliglutamat formunda bulunan folat, sentetik türevi olan folik aside kıyasla daha düşük biyoyararlanıma sahiptir. Karaciğer, yumurta sarısı, yeşil yapraklı sebzeler ve baklagiller, doğal folat kaynakları arasında yer alır. Yetişkin bir bireyin günlük olarak yaklaşık 0,3 mg folat alması önerilmektedir.²

Besinsel folat bileşiklerinin bağırsaktan emilimi, folat reseptör- α (FR α) ve proton-bağlı folat taşıyıcısının (PCFT) koordineli çalışması ile sağlanmaktadır.³ Şekil 1'de folik asit döngüsü şematik bir şekilde gösterilmiştir.

ETİYOLOJİ

Serebralfolat eksikliğinin başlıca nedenleri arasında doğuştan metabolik bozukluklar yer almaktadır. Bunlar; dihidrofolatreduktaz (DHFR) eksikliği, metilen tetrahidrofolatreduktaz (MTHFR) eksikliği ve serin biyosentez bozuklukları olarak sıralanabilir.⁴

¹ Uzm. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., sonayarslan@mersin.edu.tr, ORCID iD:0009-0006-4682-6256

² Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., meltemdirek@mersin.edu.tr, ORCID iD:0000-0003-1815-7981

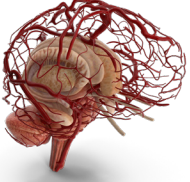
Tablo 1. Serebral folat eksikliğinin muayene bulguları, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ve tedavisi

	Muayene Bulguları	Serebral MRG Bulguları	Tedavisi
Metabolizma Bozuklukları			
(MTHFR) Eksikliği	Yürüme bozuklukları, Kas kontrolü eksikliği Nöbetler, Karıncalanma, Uyuşma, Kas zayıflığı, Hafızada bozulmalar, İnfanıl spazm, Gelişim geriliği, Hidrosefali.	Serebral atrofi	Folik Asit, Betalin, Riboflavin.
Serin Biyosentez Bozuklukları	Konjenital, Mikrosefali, Nöbetler, Psikomotor gerilik, Polinöropati.	Serebral atrofi Hipomiyelinizasyon	Serin, Glisin.
DHFR Eksikliği	Malignite, Bakteriyel enfeksiyon, Sıtma, Tüberküloz, Diş çürüğü, Tripanozomiyaz, Leishmaniasis, Mantar enfeksiyonu, Grip, Buruli ülseri.	Serebral atrofi	Folik Asit
Folat Transport Bozuklukları			
PCFT Bozukluğu	HFM hastaları, Megaloblastik anemi, Trombositopeni Kombineimmün yetmezlik Nörogelişimsel bozukluklar.	Serebral atrofi	Folik Asit
FR- α Transport Bozukluğu	Gelişim geriliği, Miyoklonik nöbetler, Hareket bozuklukları.	Serebral atrofi Hipomiyelinizasyon	Folik Asit

KAYNAKLAR

1. Aşar AF, Kaya S, Kaya B. Türkiye’de Folik Asit Perikonsepsiyonel Olarak Kullanılmalı Mıdır? *Ankara Medical Journal*. 2012;12(4):188-194.
2. Baykan M, Gençpınar M. Serebral Folat Eksikliği ve Folat Reseptörü Otoimmünitesi. *Türkiye Klinikleri*.2023; 5(1): 195-200
3. Ramaekers V, Jeffrey M. Clinical Recognition And Aspects Of The Cerebral Folate Deficiency Syndromes. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51(3): 497–511. doi 10.1515/cclm-2012-0543
4. Medlink. *Beyin folat eksikliği 2024*. (29/10/2024 tarihinde <https://www.medlink.com/artcles/cerebral-folate-defcency> adresinden ulaşılmıştır).
5. OMIM. *Megaloblastic Anemia Due To Dihydrofolate Reductase Deficiency 2011*. (30/10/2024 tarihinde <https://omim.org/entry/613839> adresinden ulaşılmıştır.)
6. Holger C, Desire’e E.C., Henk B. et al. Dihydrofolate Reductase Deficiency Due to a Homozygous DHFR Mutation Causes Megaloblastic Anemia and Cerebral Folate Deficiency Leading to Severe Neurologic Disease. *The American Journal of Human Genetics* 2011(88):226-231.

7. Ramaekers VT, Quadros EV. Cerebral Folate Deficiency Syndrome: Early Diagnosis, Intervention and Treatment Strategies. *Nutrients*. 2022; 28;14(15):3096. doi: 10.3390/nu14153096.
8. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Tıp Kütüphanesi. MTHFR geni. *MedilinePlus*. 2019. (29/10/2024 tarihinde <https://medlineplus.gov/genetics/gene/mthfr/#conditions> adresinden ulaşılmıştır.)
9. Myint SM, Sun LY. L-serine: Neurological Effects and Therapeutic Potential. *Pubmed* 2023;11(8):2117 doi: 10.3390/biomedicines11082117
10. Wallace SE. *GeneReviews Resource Materials*. 2018 Feb 12 (Updated 2023 Dec 7). In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
11. Geller J, Kronn D, Jayabose S. et al. *Hereditary Folate Malabsorption: Family Report and Literature Review*. *Medicine* 2002 81(1):s 51-68
12. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Tıp Kütüphanesi. Hereditary folate malabsorption. *MedilinePlus*. 2024. (30/10/2024 tarihinde <https://medlineplus.gov/genetics/condition/hereditary-folate-malabsorption/#causes> 4/ adresinden alınmıştır).
13. Bobrowski-Khoury N, Ramaekers VT, Sequeira JM, Quadros EV. Folate Receptor Alpha Autoantibodies in Autism Spectrum Disorders: Diagnosis, Treatment and Prevention *Personalized Medicine* 2021; 11(8):710. doi: org/10.3390/jpm11080710
14. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Tıp Kütüphanesi. Serebral folate transport ben. *MedilinePlus*. 2019 (30/10/2024 tarihinde <https://medlineplus.gov/genetics/condition/cerebral-folate-transport-deficiency/> adresinden alınmıştır).
15. Sequeira, Jeffrey M., Ramaekers, Vincent Th. and Quadros, Edward V.. The diagnostic utility of folate receptor autoantibodies in blood. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 51, no. 3, 2013, 545-554. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0577>,
16. Vincent P. Folate deficiency. *Patient* 2024.(30/10/2024 tarihinde <https://patient.nfo/doctor/folate-deficiency> adresinden alınmıştır).
17. Frye RE., Rossignol DA., Scahill L. et al. Treatment of folate metabolism abnormalities in autism spectrum disorder. *ScienceDirect* 2020. *Pediatric Neurology Seminars* 2020(35):1-18.
18. Frye, R., Slattery, J., Delhey, L. et al. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mol Psychiatry* 23, 247-256 (2018). <https://doi.org/10.1038/mp.2016.168>
19. O'Ferrall E. Mitochondrial myopathies: Treatment. *UpToDate* 2024.(30/10/2024 tarihinde <https://medilib.ir/uptodate/show/5149> adresinden alınmıştır).
20. Bölükbaşı, N. Antiepileptik ilaçların tiroid hormon düzeyleri ve serum biyokimyasına etkileri (SAE-09008 kodlu proje). Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı. Danışman: Prof. Dr. Ferda Akar. 2009



Bölüm 26

Aicardi-Goutieres Sendromu

Burcu Güliz ÇIRPANLI ARI¹

Sanem KESKİN YILMAZ²

GİRİŞ

Aicardi Goutières sendromu (AGS), nadir görülen, monogenik, otoinflatuar bir hastalıktır. Ensefalopati, genellikle bazal gangliyonlarda olmak üzere intrakranial kalsifikasyon, beyin omurilik sıvısında (BOS) kronik lenfositoz ve artmış tip 1 interferon (IFN) düzeyleri ile karakterizedir.¹

PATOGENEZ

İnterferon, konak bağışık hücreleri tarafından, bakteri, virüs, parazit gibi çeşitli patojenler varlığında salınarak antimikrobiyal yanıt oluşumunda ve inflammatuar yanıtın düzenlenmesinde görevli sinyal proteinidir. İnterferon alfa/beta (IFN α/β) hücre yüzeyinde bulunan, *patern tanıma reseptörleri* (PRR) adı verilen reseptörlerin aktive olması ile vücuttaki çoğu hücre tarafından salınabilir. IFN- α salındıktan ve reseptöre bağlandıktan sonra hücre içi bir dizi yolak aktifleşir. Hücre içi reseptör aracılı Janus Kinaz 1 (JAK1), tirozin kinaz 2 (TYK2) ve *transkripsiyonun sinyal dönüştürücüsü ve aktivatörü* (STAT) aktive olur. Böylelikle IFN-*uyarılı genler* (ISG) aktive olur. Tip 1 IFN ayrıca STAT1, STAT2 ve IFN-*düzenleyici faktör 9* (IRF9)'dan oluşan IFN-*uyarıcı gen faktörü*

3 (ISGF3) kompleksini aktive eder. Bu kompleks IFN-*uyarılı yanıt elemanları* (ISRE) ile birleşerek antiviral genlerin çalışmasını uyarır.² Tip 1 IFN yolağını pek çok noktada kontrol eden mekanizmalar bulunmaktadır. Fakat bu mekanizmalarda oluşabilecek ufak bir hata ciddi otoinflatuar hastalıklara yol açabilmektedir.³

Jean Aicardi ve Françoise Goutières 1984 yılında, erken başlangıçlı ilerleyici ensefalopati kliniği ile nöroradyolojik bulguları transplasental TORCH enfeksiyonlarını taklit eden ancak serolojik testlerin negatif olduğu ailesel geçişli bir hastalık tanımladı.⁴ 1988 yılında Pierre Lebon kronik BOS lenfositozu, bazal gangliyon kalsifikasyonu ve beyaz cevher anormallikleri görülen bu hastalarda, konjenital kızamık ve herpes ensefalitinde olduğu gibi serum ve BOS'ta yüksek IFN- α aktivitesi bulunduğunu gösterdi.⁵ 2003 yılında yapılan bir çalışmada intrauterin enfeksiyon tanılı hastalara ve sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalara benzer klinik özelliklerin AGS'li hastalarda da görüldüğüne dikkat çekildi. Bu hastalıklarda ortak patogenetik mekanizmanın artmış tip 1 IFN aktivitesi olduğu gösterildi ve böylece tip 1 interferonopatiler başlığı altında Aicardi Goutières sendromu tanımlandı.⁶

¹ Uzm. Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., gulrain@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1968-9835

² Prof. Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD. sanemeyll@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8719-0665

dair herhangi bir rapor veya devam eden klinik çalışma bulunmamaktadır. Ancak, patogenezinde AGS'ye benzer şekilde otoimmün düzensizliğin yer aldığı başka hastalıklarda kullanımları bildirilmiştir. Örneğin, lupus fare modellerinde hastalığı iyileştiren anti-IFN- α reseptörüne yönelik monoklonal antikorlar bulunmaktadır.⁷² Sifalimumab, SLE hastalarında iyi tolere edilmiş ve çok merkezli yapılan bir faz 2b çalışmasında orta ve ağır SLE hastalarında etkinliği değerlendirilmiştir. Sifalimumab, SLE'nin organ spesifik tutulumları genelinde geniş bir etkinlik sergileyerek IFN- α 'nın hedef alınmasının SLE tedavisinde, özellikle mevcut standart tedaviye dirençli olan hastalar için umut verici bir seçenek olduğunu ortaya koymuştur.^{73,74} Ayrıca, 362 SLE hastası üzerinde yapılan bir klinik çalışma, anifrolumabın cilt ve eklem lezyonlarının kontrolünde plaseboya karşı etkinliğini göstermiştir.⁷⁵

Başka bir teorik tedavi seçeneği, cGAS-STING (siklik GMP-AMP sentazı interferon (IFN) geni uyarıcısı) yollarının inhibisyonudur. Bu yolun kronik aktivasyonu, AGS'nin patogenezinde rol oynamaktadır. Ayrıca, cGAS'ın susturulması, TREX1-/- farelerde ölümcül fenotipe etki edebilir, bu da cGAS inhibitörlerinin AGS ve ilgili otoimmün hastalıklar için yararlı olabileceğini düşündürmektedir.⁷⁶ cGAS-STING yollarını inhibe etmeye yönelik birçok molekül üretilmiştir. Bunlar arasında küçük moleküllu inhibitörler, baskılayıcı oligo-deoksiribonükleotidler, suramin (cGAS'tan bağlı DNA'yı çıkararak çalışır) ve asetilsalisilik asit (cGAS'ı doğrudan asetileştirip etkinliğini etkili bir şekilde baskılayabilir) bulunmaktadır.⁷⁷⁻⁸⁰ Daha önce rapor edilen başka bir terapötik strateji, interlökin-6 (IL-6) inhibitörüdür. *SAMHD1* mutasyonu aracılığıyla nörolojik vaskülopatinin IL-6 üretimi ile IFN- α sinyali arasındaki ilişki henüz net değildir.⁸¹ Ancak Henrickson ve ark.⁸² tarafından homozigot *SAMHD1* mutasyonu olan bir hastada IL-6 inhibitörü olan tosilizumaba olumlu yanıt gözlemlendiği bildirilmiştir.

Sonuç olarak, AGS çocukluk döneminde ortaya çıkan, nörolojik ve immunolojik bulgularla karakterize genetik kökenli nadir bir hastalıktır. Tanıda ilk basamak; klinik ve radyolojik ipuçlarının farkındalığı ile hastalıktan şüphelenmektir. Henüz kesin bir tedavisi olmayan AGS için umut vaad eden tedavi stratejileri geliştirilmektedir. Hastalığın takip ve tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu yaklaşım, AGS'de bireysel tedavi stratejilerinin belirlenmesi, prognozun iyileştirilmesi ve uygun genetik danışmanlık verilmesi açısından büyük önem taşır.

KAYNAKLAR

1. Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nature Reviews Immunology*. 2015 Jul;15(7):429-40.
2. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O'garra A. Type I interferons in infectious disease. *Nature Reviews Immunology*. 2015 Feb;15(2):87-103.
3. Sağ E, Özen S. Tip-I interferonopatiler. Ünsal ŞE, Makay B, editörler. *Otoinflamatuvar Hastalıklar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.67-72.
4. Aicardi J, Goutieres F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1984 Jan;15(1):49-54.
5. Lebon P, Badoual J, Ponsot G, Goutières F, Hémeury-Cukier F, Aicardi J. Intrathecal synthesis of interferon-alpha in infants with progressive familial encephalopathy. *Journal of the neurological sciences*. 1988 Apr 1;84(2-3):201-8.
6. Crow YJ, Black DN, Ali M, Bond J, Jackson AP, Lefson M, Michaud J, Roberts E, Stephenson JB, Woods CG, Lebon P. Cree encephalitis is allelic with Aicardi-Goutieres syndrome: implications for the pathogenesis of disorders of interferon alpha metabolism. *Journal of medical genetics*. 2003 Mar 1;40(3):183-7.
7. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, Szykiewicz M, Forte GM, Gornall HL, Ojageer A, Anderson B, Pizzino A, Helman G, Abdel-Hamid MS. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *American journal of medical genetics Part A*. 2015 Feb;167(2):296-312.
8. Uggetti C, Lepelley A, Depp M, Badrock AP, Rodero MP, El-Daher MT, Rice GI, Dhir S, Wheeler AP, Dhir A, Albawardi W. cGAS-mediated induction of type I interferon due to inborn errors of histone pre-mRNA processing. *Nature Genetics*. 2020 Dec;52(12):1364-72.

9. Rice GI, del Toro Duany Y, Jenkinson EM, Forte GM, Anderson BH, Ariaudo G, Bader-Meunier B, Baidam EM, Battini R, Beresford MW, Casarano M. Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. *Nature genetics*. 2014 May;46(5):503-9.
10. Crow YJ, Stetson DB. The type I interferonopathies: 10 years on. *Nature Reviews Immunology*. 2022 Aug;22(8):471-83.
11. McEntagart M, Kamel H, Lebon P, King MD. Aicardi-Goutières syndrome: an expanding phenotype. *Neuropediatrics*. 1998 Jun;29(03):163-8.
12. Livingston JH, Crow YJ. Neurologic phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, and IFIH1: Aicardi-Goutières syndrome and beyond. *Neuropediatrics*. 2016 Dec;47(06):355-60.
13. Crow YJ, Shetty J, Livingston JH. Treatments in aicardi-goutières syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2020 Jan;62(1):42-7.
14. d'Angelo DM, Di Filippo P, Breda L, Chiarelli F. Type I interferonopathies in children: an overview. *Frontiers in pediatrics*. 2021 Mar 31;9:631329.
15. Eleftheriou D, Torrelo A, Brogan PA. Genetic Interferonopathies. *Textbook of autoinflammation*. 2019:433-53.
16. Adang L, Gavazzi F, De Simone M, Fazzi E, Galli J, Koh J, Kramer-Golinkoff J, De Giorgis V, Orcesi S, Peer K, Ulrick N. Developmental outcomes of Aicardi Goutières syndrome. *Journal of child neurology*. 2020 Jan;35(1):7-16.
17. Crow YJ, Zaki MS, Abdel-Hamid MS, Abdel-Salam G, Boespflug-Tanguy O, Cordeiro NJ, Gleeson JG, Gowrinathan NR, Laugel V, Renaldo F, Rodriguez D. Mutations in ADAR1, IFIH1, and RNASEH2B presenting as spastic paraplegia. *Neuropediatrics*. 2014 Dec;45(06):386-91.
18. Ruaud L, Rice GI, Cabrol C, Piard J, Rodero M, van Eyk L, Boucher-Brischoux E, de Noordhout AM, Maré R, Scalais E, Pauly F. Autosomal-dominant early-onset spastic paraparesis with brain calcification due to IFIH1 gain-of-function. *Human mutation*. 2018 Aug;39(8):1076-80.
19. Tüngler V, Schmidt F, Hieronimus S, Reyes-Velasco C, Lee-Kirsch MA. Phenotypic variability in a family with Aicardi-Goutières syndrome due to the common A177T RNASEH2B mutation. *Case Reports in Clinical Medicine*. 2014 Mar 6;2014.
20. Coffin SR, Hollis T, Perrino FW. Functional consequences of the RNase H2A subunit mutations that cause Aicardi-Goutières syndrome. *Journal of Biological Chemistry*. 2011 May 13;286(19):16984-91.
21. Oleksy B, Mierzewska H, Tryfon J, Wypchło M, Wasilewska K, Zalewska-Miszkurka Z, Płoski R, Rydzanicz M, Szczepanik E. Aicardi-Goutières syndrome due to a SAMHD1 mutation presenting with deep white matter cysts. *Molecular Syndromology*. 2022 Feb 28;13(2):132-8.
22. Ramesh V, Bernardi B, Stafa A, Garone C, Franzoni E, Abinun M, Mitchell P, Mitra D, Friswell M, Nelson J, Shalev SA. Intracerebral large artery disease in Aicardi-Goutières syndrome implicates SAMHD1 in vascular homeostasis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010 Aug;52(8):725-32.
23. Rice GI, Bond J, Asipu A, Brunette RL, Manfield IW, Carr IM, Fuller JC, Jackson RM, Lamb T, Briggs TA, Ali M. Mutations involved in Aicardi-Goutières syndrome implicate SAMHD1 as regulator of the innate immune response. *Nature genetics*. 2009 Jul;41(7):829-32.
24. Dale RC, Gornall H, Singh-Grewal D, Alcausin M, Rice GI, Crow YJ. Familial Aicardi-Goutières syndrome due to SAMHD1 mutations is associated with chronic arthropathy and contractures. *American journal of medical genetics Part A*. 2010 Apr;152(4):938-42.
25. Li W, Xin B, Yan J, Wu Y, Hu B, Liu L, Wang Y, Ahn J, Skowronski J, Zhang Z, Wang Y. SAMHD1 Gene Mutations Are Associated with Cerebral Large-Artery Atherosclerosis. *BioMed Research International*. 2015;2015(1):739586.
26. Xin B, Jones S, Puffenberger EG, Hinze C, Bright A, Tan H, Zhou A, Wu G, Vargus-Adams J, Agamanolis D, Wang H. Homozygous mutation in SAMHD1 gene causes cerebral vasculopathy and early onset stroke. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011 Mar 29;108(13):5372-7.
27. Piccoli C, Bronner N, Gavazzi F, Dubbs H, De Simone M, De Giorgis V, Orcesi S, Fazzi E, Galli J, Masnada S, Tonduti D. Late-Onset Aicardi-Goutières syndrome: a characterization of presenting clinical features. *Pediatric neurology*. 2021 Feb 1;115:1-6.
28. Dale RC, Brilot F, Fagan E, Earl J. Cerebrospinal fluid neopterin in paediatric neurology: a marker of active central nervous system inflammation. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2009 Apr;51(4):317-23.
29. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 1992 Jan 1;29(3-4):307-44.
30. Molero-Luis M, Casas-Alba D, Orellana G, Ormazabal A, Sierra C, Oliva C, Valls A, Velasco J, Launes C, Cuadras D, Pérez-Dueñas B. Cerebrospinal fluid neopterin as a biomarker of neuroinflammatory diseases. *Scientific reports*. 2020 Oct 26;10(1):18291.
31. Vanderver A, Prust M, Kadom N, Demarest S, Crow YJ, Helman G, Orcesi S, Piana RL, Uggetti C, Wang J, Gordisch-Dressman H. Early-onset Aicardi-Goutières syndrome: magnetic resonance imaging (MRI) pattern recognition. *Journal of child neurology*. 2015 Sep;30(10):1343-8.
32. Uggetti C, La Piana R, Orcesi S, Egitto MG, Crow YJ, Fazzi E. Aicardi-Goutières syndrome: neuroradiologic findings and follow-up. *American Journal of Neuroradiology*. 2009 Nov 1;30(10):1971-6.
33. La Piana R, Uggetti C, Roncarolo F, Vanderver A, Olivieri I, Tonduti D, Helman G, Balottin U, Fazzi E, Crow YJ, Livingston J. Neuroradiologic patterns and novel imaging findings in Aicardi-Goutières syndrome. *Neurology*. 2016 Jan 5;86(1):28-35.

34. Abdel-Salam GM, Abdel-Hamid MS, Mohammad SA, Abdel-Ghaffar SF, Soliman DR, El-Bassouni HT, Efat L, Zaki MS. Aicardi-Goutières syndrome: unusual neuro-radiological manifestations. *Metabolic Brain Disease*. 2017 Jun;32:679-83.
35. Nickerson JP, Richner B, Santy K, Lequin MH, Poretti A, Filippi CG, Huisman TA. Neuroimaging of pediatric intracranial infection—part 2: TORCH, viral, fungal, and parasitic infections. *Journal of Neuroimaging*. 2012 Apr;22(2):e52-63.
36. Livingston JH, Stivaros S, Van Der Knaap MS, Crow YJ. Recognizable phenotypes associated with intracranial calcification. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013 Jan;55(1):46-57.
37. Xu W, Zhao J, Zhu Y, Zhang W. Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts: A case report. *Medicine*. 2017 Jan 1;96(1):e5545.
38. Karikkineth AC, Scheibye-Knudsen M, Fivenson E, Croteau DL, Bohr VA. Cockayne syndrome: Clinical features, model systems and pathways. *Ageing research reviews*. 2017 Jan 1;33:3-17.
39. Livingston JH, Graziano C, Pysden K, Crow YJ, Mordekar SR, Moroni I, Uziel G. Intracranial calcification in early infantile Krabbe disease: nothing new under the sun. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2012 Apr;54(4):376-9.
40. Benjamin P, Sudhakar S, D'Arco F, Löbel U, Carney O, Roux CJ, Boddaert N, Hemingway C, Eleftheriou D, Mankad K. Spectrum of neuroradiologic findings associated with monogenic interferonopathies. *American Journal of Neuroradiology*. 2022 Jan 1;43(1):2-10.
41. Wang W, Wang W, He TY, Zou LP, Li WD, Yu ZX, Ma MS, Yang J, Song HM. Analysis of clinical characteristics of children with Aicardi-Goutieres syndrome in China. *World Journal of Pediatrics*. 2022 Jul;18(7):490-7.
42. Ramantani G, Maillard LG, Bast T, Husain RA, Niggemann P, Kohlhaase J, Hertzberg C, Ungerath K, Innes MA, Walkenhorst H, Bevt A. Epilepsy in aicardi-goutières syndrome. *European journal of paediatric neurology*. 2014 Jan 1;18(1):30-7.
43. De Giorgis V, Varesio C, Viri M, Giordano L, La Piana R, Tonduti D, Roncarolo F, Masnada S, Pichiecchio A, Veggioni P, Fazzi E. The epileptology of Aicardi-Goutières syndrome: electro-clinical-radiological findings. *Seizure*. 2021 Mar 1;86:197-209.
44. Abdel-Salam GM, El-Kamah GY, Rice GI, El-Darouti M, Gornall H, Szykiewicz M, Aymard F, Zaki MS, Abdel-Aleem AK, Lebon P, Crow YJ. Chilblains as a diagnostic sign of aicardi-goutieres syndrome. *Neuropediatrics*. 2010 Feb;41(01):18-23.
45. Kolivras A, Aeby A, Crow YJ, Rice GI, Sass U, André J. Cutaneous histopathological findings of Aicardi-Goutières syndrome, overlap with chilblain lupus. *Journal of cutaneous pathology*. 2008 Aug;35(8):774-8.
46. Singh S, Taneja N, Bala P, Verma KK, Devarajan LS. Aicardi-Goutières syndrome: cold-induced acral blemish is not always cryoglobulinaemic vasculitis or chilblain lupus. *Clin Exp Dermatol*. 2018 Jun 1;43:488-90.
47. Mendez MF, Lauterbach EC, Sampson SM. An evidence-based review of the psychopathology of frontotemporal dementia: a report of the ANPA Committee on Research. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2008 Apr;20(2):130-49.
48. Wu D, Fang L, Huang T, Ying S. Case report: Aicardi-Goutières syndrome caused by novel TREX1 variants. *Frontiers in Pediatrics*. 2021 Apr 28;9:634281.
49. Yarbrough K, Danko C, Krol A, Zonana J, Leitenberger S. The importance of chilblains as a diagnostic clue for mild Aicardi-Goutières syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2016 Dec;170(12):3308-12.
50. Zheng S, Lee PY, Wang J, Wang S, Huang Q, Huang Y, Liu Y, Zhou Q, Li T. Interstitial lung disease and psoriasis in a child with Aicardi-Goutieres syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2020 May 20;11:985.
51. Afshar M, Martinez AD, Gallo RL, Hata TR. Induction and exacerbation of psoriasis with Interferon-alpha therapy for hepatitis C: a review and analysis of 36 cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013 Jun;27(6):771-8.
52. Cinotti E, Bertello M, Habougat C, Rongioletti F, Cambazard F, Antoine JC, Tognetti L, Rubegni P, Perrot JL. Aicardi-Goutières syndrome: a possible explanation of angiokeratoma of Mibelli. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 2021 Nov 1;35(11).
53. Rice G, Newman WG, Dean J, Patrick T, Parmar R, Flintoff K, Robins P, Harvey S, Hollis T, O'Hara A, Herrick AL. Heterozygous mutations in TREX1 cause familial chilblain lupus and dominant Aicardi-Goutieres syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2007 Apr 1;80(4):811-5.
54. Günther C, Meurer M, Stein A, Viehweg A, Lee-Kirsch MA. Familial chilblain lupus—a monogenic form of cutaneous lupus erythematosus due to a heterozygous mutation in TREX1. *Dermatology*. 2009 Aug 1;219(2):162-6.
55. Miyamura Y, Suzuki T, Kono M, Inagaki K, Ito S, Suzuki N, Tomita Y. Mutations of the RNA-specific adenosine deaminase gene (DSRAD) are involved in dyschromatosis symmetrica hereditaria. *The American Journal of Human Genetics*. 2003 Sep 1;73(3):693-9.
56. Calvaruso V, Craxi A. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver International*. 2012 Feb;32:2-8.
57. Carella C, Mazziotti G, Amato G, Braverman LE, Roti E. Interferon- α -related thyroid disease: Pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004 Aug 1;89(8):3656-61.
58. Worth C, Briggs TA, Padidela R, Balmer E, Skae M. Endocrinopathies in Aicardi Goutières syndrome—A descriptive case series. *Clinical case reports*. 2020 Nov;8(11):2181-5.
59. Gugliotta L, Bagnara GP, Catani L, Gaggioli L, Guarini A, Zauli G, Belmonte MM, Lauria F, Macchi S, Tura S. In vivo and in vitro inhibitory effect of α -interferon on megakaryocyte colony growth in essential thrombocythaemia. *British journal of haematology*. 1989 Feb;71(2):177-81.

60. Orcesi S, Pessagno A, Biancheri R, La Piana R, Mascaretti M, Rossi A, Rice GI, Crow YJ, Fazzi E, Veneselli E. Aicardi-Goutières syndrome presenting atypically as a sub-acute leukoencephalopathy. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2008 Sep 1;12(5):408-11.
61. Tonduti D, Fazzi E, Badolato R, Orcesi S. Novel and emerging treatments for Aicardi-Goutières syndrome. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020 Feb 1;16(2):189-98.
62. Adang LA, Frank DB, Gilani A, Takanohashi A, Ulrick N, Collins A, Cross Z, Galambos C, Helman G, Kanan U, Keller S. Aicardi goutières syndrome is associated with pulmonary hypertension. *Molecular genetics and metabolism*. 2018 Dec 1;125(4):351-8.
63. Furumoto Y, Gadina M. The arrival of JAK inhibitors: advancing the treatment of immune and hematologic disorders. *BioDrugs*. 2013 Oct;27:431-8.
64. Kothur K, Bhandokar S, Chu S, Wienholt L, Johnson A, Barclay P, Brogan PA, Rice GI, Crow YJ, Dale RC. An open-label trial of JAK 1/2 blockade in progressive IFIH1-associated neuroinflammation. *Neurology*. 2018 Feb 6;90(6):289-91.
65. Cattalini M, Galli J, Zunica F, Ferraro RM, Carpanelli M, Orcesi S, Palumbo G, Pinelli L, Giliani S, Fazzi E, Badolato R. Case report: the JAK-inhibitor ruxolitinib use in Aicardi-Goutières syndrome due to ADAR1 mutation. *Frontiers in pediatrics*. 2021 Oct 27;9:725868.
66. Vanderver A, Adang L, Gavazzi F, McDonald K, Helman G, Frank DB, Jaffe N, Yum SW, Collins A, Keller SR, Lebon P. Janus kinase inhibition in the Aicardi-Goutières syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2020 Sep 3;383(10):986-9.
67. Casas-Alba D, Darling A, Caballero E, Mensa-Vilaró A, Bartrons J, Antón J, García-Cazorla À, Vanderver A, Armangué T. Efficacy of baricitinib on chronic pericardial effusion in a patient with aicardi-goutieres syndrome. *Rheumatology*. 2022 Apr 1;61(4):e87-9.
68. Meesilpavikkai K, Dik WA, Schrijver B, van Helden-Meeuwsen CG, Versnel MA, van Hagen PM, Bijlsma EK, Ruivenkamp CA, Oele MJ, Dalm VA. Efficacy of baricitinib in the treatment of chilblains associated with Aicardi-Goutières syndrome, a type I interferonopathy. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, Nj)*. 2019 May;71(5):829.
69. Wang Y, De Clercq E, Li G. Current and emerging non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for HIV-1 treatment. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2019 Oct 3;15(10):813-29.
70. Stetson DB. Endogenous retroelements and autoimmune disease. *Current opinion in immunology*. 2012 Dec 1;24(6):692-7.
71. Rice GI, Meyzer C, Bouazza N, Hully M, Boddaert N, Semeraro M, Zeef LA, Rozenberg F, Bondet V, Duffy D, Llibre A. Reverse-transcriptase inhibitors in the Aicardi-Goutières syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018 Dec 6;379(23):2275-7.
72. Baccala R, Gonzalez-Quintanilla R, Schreiber RD, Lawson BR, Kono DH, Theofilopoulos AN. Anti-IFN- α/β Receptor Antibody Treatment Ameliorates Disease in Lupus-Prone Mice. *The Journal of Immunology*. 2012 Dec 15;189(12):5976-84.
73. Takeuchi T, Tanaka Y, Matsumura R, Saito K, Yoshimura M, Amano K, Atsumi T, Suematsu E, Hayashi N, Wang L, Tummala R. Safety and tolerability of sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter, phase 2, open-label study. *Modern rheumatology*. 2020 Jan 2;30(1):93-100.
74. Greth W, Robbie GJ, Brohawn P, Hultquist M, Yao B. Targeting the interferon pathway with sifalimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Immunotherapy*. 2017 Jan 1;9(1):57-70.
75. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, Bae SC, Brohawn PZ, Pineda L, Berglund A, Tummala R. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jan 16;382(3):211-21.
76. Gray EE, Treuting PM, Woodward JJ, Stetson DB. Cutting edge: cGAS is required for lethal autoimmune disease in the Tbx1-deficient mouse model of Aicardi-Goutières syndrome. *The Journal of Immunology*. 2015 Sep 1;195(5):1939-43.
77. Wiser C, Kim B, Vincent J, Ascano M. Small molecule inhibition of human cGAS reduces total cGAMP output and cytokine expression in cells. *Scientific Reports*. 2020 May 5;10(1):7604.
78. Steinhagen F, Zillinger T, Peukert K, Fox M, Thudium M, Barchet W, Putensen C, Klinman D, Latz E, Bode C. Suppressive oligodeoxynucleotides containing TTAGGG motifs inhibit cGAS activation in human monocytes. *European journal of immunology*. 2018 Apr;48(4):605-11.
79. Wang M, Soreshjani MA, Mikek C, Opoku-Temeng C, Sintim HO. Suramin potently inhibits cGAMP synthase, cGAS, in THP1 cells to modulate IFN- β levels. *Future Medicinal Chemistry*. 2018 Jun 1;10(11):1301-17.
80. Dai J, Huang YJ, He X, Zhao M, Wang X, Liu ZS, Xue W, Cai H, Zhan XY, Huang SY, He K. Acetylation blocks cGAS activity and inhibits self-DNA-induced autoimmunity. *Cell*. 2019 Mar 7;176(6):1447-60.
81. Harcourt JL, Offermann MK. Interferon- α synergistically enhances induction of interleukin-6 by double stranded RNA in HeLa cells. *European Journal of Biochemistry*. 2000 May;267(9):2768-77.
82. Henrickson M, Wang H. Tocilizumab reverses cerebral vasculopathy in a patient with homozygous SAMHD1 mutation. *Clinical Rheumatology*. 2017 Jun;36(6):1445-51.



Bölüm 27

Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuvar Hastalık (Kronik İnfantil Nörolojik, Kutanöz, Artiküler Sendrom) (CINCA)

Yasemin SANCAK ¹

Hüseyin KILIÇ ²

GİRİŞ

CINCA sendromu, ilk kez 1987 yılında Prieur ve arkadaşları tarafından tanımlanan, nadir görülen ve otoinflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık, ilerleyen yıllarda **Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID)** adıyla da anılmıştır. CINCA/NOMID, **Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)** adı verilen ve aynı genetik temeli paylaşan otoinflamatuvar hastalıklar grubunun en şiddetli formu olarak kabul edilir. CAPS spektrumunda, Muckle-Wells Sendromu (MWS) ve Familial Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom (FCAS) gibi daha hafif varyantlar bulunmakta olup, aynı genetik mutasyonlar farklı klinik tablolarla seyredebilir.¹

Hastalığın temel özellikleri, genellikle yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan sistemik inflamasyon belirtileridir. Bu belirtiler arasında ateş, kronik cilt döküntüleri, artrit ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumu yer alır.² CINCA/NOMID'in prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte, otoinflamatuvar hastalıklar arasında oldukça nadir görülür. Dünya genelinde yalnızca birkaç yüz vaka bildirilmiş olup, kesin bir insidans oranı belirlemek güçtür. Avrupada yapılan bazı çalışma-

larda, CAPS grubundaki hastalıkların genel prevalansının yaklaşık **1/1,000,000** olduğu tahmin edilmektedir. Almanyada ise CAPS insidansının yılda **2-7 vaka** olduğu rapor edilmiştir.¹

CINCA/NOMID, genetik temelleri ve sistemik etkileri nedeniyle oldukça karmaşık bir hastalık tablosu sunar. Hafif CAPS varyantları daha yaygın görülmekle birlikte, CINCA/NOMID gibi ağır formlar dünya çapında izole vakalar şeklinde bildirilmiştir.^{1,3} Bu nadir hastalığın anlaşılması, etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve klinik yönetiminin optimize edilmesi için kapsamlı bir değerlendirme gereklidir.

PATOFİZYOLOJİ

CINCA/NOMID, **NLRP3** **genindeki** otozomal dominant mutasyonlar sonucu oluşan bir hastalıktır. NLRP3 geni, bağışıklık sisteminin inflamasyon yanıtını düzenleyen pirin inflamozomunun bir parçasıdır. Bu genin mutasyonları, inflamatuvar yanıtı düzenlemekten sorumlu olan inflamozomun sürekli aktif hale gelmesine yol açar. Sonuç olarak, **IL-1 β** gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi meydana gelir ve bu durum, hastalığın inflamatuvar klinik tablosunun temelini oluşturur.^{2,4}

¹ Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD, dryaseminsancak@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0009-4764-9433

² Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD, ORCID iD: 0000-0003-1987-507X

uyumlarını sağlamak için psikolojik ve sosyal destek programları devreye alınmalıdır.

3. Tedaviye Yanıt ve İzlem

Tedaviye yanıt, klinik ve biyokimyasal göstergelerle düzenli olarak izlenmelidir:

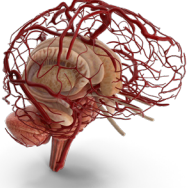
- » **Klinik Değerlendirme:** Semptomların sıklığı ve şiddetindeki azalmalar dikkatle izlenmelidir.
- » **Laboratuvar Testleri:** CRP, ESR ve IL-1 β seviyelerindeki değişiklikler, tedavi etkinliğini değerlendirmede kritik rol oynar.
- » **Görüntüleme:** Nörogörüntüleme yöntemleri ile beyin ve eklem yapılarındaki değişiklikler düzenli olarak takip edilmelidir.

SONUÇ

CINCA/NOMID'in yönetimi, IL-1 inhibitörleri ile inflamasyonu baskılamak ve multidisipliner bir yaklaşımla komplikasyonları önlemek üzerine kuruludur. Tedavinin etkinliği ve hastanın yaşam kalitesi, düzenli izlem ve proaktif yönetim stratejileriyle artırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Finetti M, Omenetti A, Federici S, Caorsi R, Gattorno M. Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular (CINCA) syndrome: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Dec 7;11(1):167.
2. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID). *Arthritis Rheumatism.* 2002;46(12):3340–3348.
3. Welzel T. Diagnosis and Management of the Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS): What Do We Know Today? *J Clin Med.* 2021 Jan 1;10(1):128.
4. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1636.
5. Modesto C. Syndrome CINCA/NOMID. *Med Clin (Barc).* 2011 Jan;136 Suppl 1:10–15.
6. Ter Haar NM, Lachmann HJ, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2011;72(5):673–680.
7. Gupta A, Tripathy KS, Phulware HR, Arava S, et al. Cryopyrin-associated periodic fever syndrome in children: A case-based review. *Int J Rheum Dis.* 2020 Feb;23(2):262–270.
8. Landmann CE, Walker AU. Pharmacological treatment options for cryopyrin-associated periodic syndromes. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(8):837–846.
9. Neven B, Prieur AM, Quartier P. Cryopyrinopathies: Update on pathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2008 Sep;4(9):481–489.
10. Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr Rheumatol Rep.* 2011 Apr;13(2):123–131.
11. Yu RJ. Cryopyrin-associated periodic syndromes: An update on pathogenesis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010 Nov;11(1):12–20.
12. Kilic H, Sahin S, Duman C, Adrovic A, Barut K, Turanlı ET, Yildirim SR, Kizilkilic O, Kasapcopur O, Saltik S. Spectrum of the neurologic manifestations in childhood-onset cryopyrin-associated periodic syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019 May;23(3):466–472.
13. McDermott FM. Rilonacept in the treatment of chronic inflammatory disorders. *Drugs Today (Barc).* 2009 Jun;45(6):423–430.



Bölüm 28

Nöromusküler Kavşağın İmmün Aracılı Hastalıkları ve Miyastenia Gravis

Burçin GÖNÜLLÜ POLAT¹

Meltem ÇOBANOĞULLARI DİREK²

Çetin OKUYAZ³

GİRİŞ

Nöromusküler kavşak, sinir sistemi ile kas arasındaki iletişimi sağlayan presinaptik sinir terminali, sinaptik aralık ve postsinaptik iyonotropik kas reseptörlerinden oluşmaktadır. Nöromusküler kavşak hastalıkları otoimmün, edinilmiş, toksik ve kalıtsal olarak gruplandırılabilir. En yaygın nöromusküler kavşak bozuklukları otoimmün kaynaklıdır. Bunlar arasında çocuklarda en sık görülen hastalıklar juvenil (otoimmün) miyastenia gravis (MG), yenidoğan geçici miyastenisi ve nadiren Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS)'dir. Tüm nöromusküler kavşak hastalıkları okülobulbar tutulum daha belirgin olan genel güçsüzlük ve yorgunlukla seyrederek. Bu yazıda nöromusküler kavşağın immün aracılı hastalıklarına sırayla odaklanılacaktır.

MYASTENİA GRAVİS

Giriş

Miyastenia gravis, nöromusküler kavşakta postsinaptik membranı etkileyen ve kas güçsüzlüğüne neden olan otoimmün bir hastalıktır. Tarihsel

olarak çocuklarda ilk olarak 1964 yılında Elmqvist ve arkadaşları minyatür uç plak potansiyelinde (MEPP) anormallikler bildirerek MG'nin bir nöromusküler kavşak hastalığı olduğunu tespit etmişlerdir.¹ Patrick ve Lindstrom 1973 yılında, tavşanların asetilkolin reseptörü (AChR) proteini ile insanlardakine benzer bir miyastenik durum oluşturabileceğini tespit ederek otoimmün mekanizmayı göstermişlerdir.² Günümüzde AChR'ye (AChR-Ab) ve kasa spesifik kinaza (anti-MuSK) ve düşük dansiteli lipoprotein reseptör ilişkili protein 4'e karşı antikorların (anti-LRP4) MG'de patojenik rolleri gösterilmiştir. En sık tespit edilen otoantikorlar asetilkolin reseptörüne karşı gelişen antikorlardır.

MG'nin çocuklarda gözlenen iki formu yenidoğanlarda, maternal antikorların plasenta yoluyla geçmesi sonucu ortaya çıkan yenidoğan geçici miyastenisi ve 0-19 yaş aralığında nöromusküler kavşak bileşenlerine otoantikorlar ile ortaya çıkan juvenil myasthenia gravis tablosudur. Klasik klinik bulguları dalgalı kas güçsüzlüğü ve yorgunluğu içerir. Ptozis ve diplopi, juvenil myasthenia gravis'in en sık görülen semptomlarıdır. Klinik bulgular göz tutulumundan genel güçsüzlüğe ilerleyebilir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., drburcingonullu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5936-7208

² Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., m_l_t_m82@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1815-7981

³ Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., cetinokuyaz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7749-9688

daha nadir görülür. Çocuklarda nadir vakalar bildirilmiştir. Vakaların yarısı malignite ile ilişkilidir (en sık küçük hücreli akciğer kanseri ve lenfoproliferatif bozukluklar). Malignite oranı kadınlarda veya 50 yaşından sonra yaygındır.

Klinik Özellikler

LEMS yavaş ilerleyicidir ve ekstremiteler-kuşak dağılımında yorgunluk ve güçsüzlük ile karakterizedir. Kas güçsüzlüğü proksimal bacaklarda belirgindir. MG'den farklı olarak güçsüzlük hasta uyandıktan hemen sonra en kötü seviyededir ve günün ilerleyen saatlerinde düzelir. Derin tendon refleksleri azalmış veya alınamamaktadır. Kranial tutulumu MG'ye göre daha azdır ve en sık tutulum pitozistir. Solunum yetmezliği MG'ye göre daha nadirdir. Hastalarda klinik tabloya ayrıca otonomik bulgular da eşlik edebilmektedir. Hastaların yaklaşık %50'sinde kısa bir egzersizden sonra kas gücü ve reflekslerinde düzelme gözlenmektedir.

Tanı Testleri

LEMS tanısı genellikle ilk olarak sinir iletim çalışmalarını ve RSS bulgularıyla önerilir. LEMS'de elektrofizyolojik testlerde kısa egzersizden sonra bileşik kas aksiyon potansiyelleri genliğinde %60 oranında tekrarlanabilir bir artış veya egzersiz olmaksızın yüksek frekanslı sinir uyarımında benzer artış görülür. Yüksek titreli P/Q tipi VGCC'ye karşı antikörler için antikörler hastaların büyük çoğunluğunda pozitifdir.

Ayırıcı tanı

MG, inflamatuvar kas hastalığı, limb girdle musküler distrofi, motor nöron hastalığı gibi ilerleyici kas güçsüzlüğü olan diğer hastalıkları ayırıcı tanıda öncelikle düşünmek gerekir.

TEDAVİ

LEMS tedavisi de MG' de olduğu gibi bireyselleştirilmelidir. Altta yatan bir malignite için kapsam-

lı bir tarama yapılmalıdır. Malignite varlığında ilk tedavi maligniteye yönelik olmalıdır. Malignite bulunmadığı durumlarda her 6-12 ayda bir tekrar tarama önerilmektedir. Nonparaneoplastik LEMS hastalarında genel olarak, piridostigmin denemesi ilk tedavi basamağı olarak kullanılır. 3,4-diaminopiridin (3,4-DAP), potasyum akışını engelleyerek presinaptik aksiyon potansiyelinin süresini artırarak sinir terminallerine kalsiyum girişini artırır. Parestezi gibi yan etkiler görülebilir ancak çoğu hasta tarafından iyi tolere edilir. Genel olarak MG için kullanılan immünoterapik ilaçlar LEMS'de de kullanılabilir. Tedaviye yanıt MG'ye göre daha azdır.

KAYNAKLAR

1. Elmqvist D, Hofmann WW, Kugelberg J, Quastel DM. An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in Myasthenia Gravis. *J Physiol.* 1964;174(3):417-434. doi:10.1113/jphysiol.1964.sp007495
2. Patrick, J. and Lindstrom, J. Autoimmune Response to Acetylcholine Receptors. *Science*, 1973;180, 871-872. <http://dx.doi.org/10.1126/science.180.4088.871>
3. Rodrigues E, Umeh E, Aishwarya, Navaratnarajah N, Cole A, Moy K. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in the United States: A claims-based analysis. *Muscle Nerve.* 2024;69(2):166-171. doi:10.1002/mus.28006
4. Vissing J, Atula S, Savolainen M, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark, Finland and Sweden: a population-based observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024;95(10):919-926. Published 2024 Sep 17. doi:10.1136/jnnp-2023-333097
5. Salari N, Fatahi B, Bartina Y, et al. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med.* 2021;19(1):516. Published 2021 Dec 20. doi:10.1186/s12967-021-03185-7
6. Millichap JG, Dodge PR. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis in infancy, childhood, and adolescence: a study of 51 patients. *Neurology.* 1960;10:1007-1014. doi:10.1212/wnl.10.11.1007
7. Chen J, Tian DC, Zhang C, et al. Incidence, mortality, and economic burden of myasthenia gravis in China: A nationwide population-based study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2020;5:100063. Published 2020 Nov 27. doi:10.1016/j.lanwpc.2020.100063
8. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):30. Published 2019 May 2. doi:10.1038/s41572-019-0079-

9. Kordas G, Lagoumintzis G, Sideris S, Poulas K, Tzartos SJ. Direct proof of the in vivo pathogenic role of the AChR autoantibodies from myasthenia gravis patients [published correction appears in PLoS One. 2015;10(1):e0117673. doi: 10.1371/journal.pone.0117673]
10. Morgan, B.P.; Chamberlain-Banoub, J.; Neal, J.W.; Song, W.; Mizuno, M.; Harris, C.L. The Membrane Attack Pathway of Complement Drives Pathology in Passively Induced Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis in Mice. *Clin. Exp. Immunol.* 2006; 146, 294–302.
11. Hara, H.; Hayashi, K.; Ohta, K.; Itoh, N.; Nishitani, H.; Ohta, M. Detection and Characterization of Blocking-Type Anti-Acetylcholine Receptor Antibodies in Sera from Patients with Myasthenia Gravis. *Clin. Chem.* 1993, 39, 2053–2057.
12. Wintzen, A.R.; Plomp, J.J.; Molenaar, P.C.; van Dijk, J.G.; van Kempen, G.T.; Vos, R.M.; Wokke, J.H.; Vincent, A. Acquired Slow-Channel Syndrome: A Form of Myasthenia Gravis with Prolonged Open Time of the Acetylcholine Receptor Channel. *Ann. Neurol.* 1998; 44, 657–664.
13. Koneczny, I.; Cossins, J.; Waters, P.; Beeson, D.; Vincent, A. MuSK Myasthenia Gravis IgG4 Disrupts the Interaction of LRP4 with MuSK but Both IgG4 and IgG1-3 Can Disperse Preformed Agrin-Independent AChR Clusters. *PLoS ONE* 2013; 8, e80695.
14. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2004;55(4):580-584. doi:10.1002/ana.20061
15. Ohta K, Shigemoto K, Kubo S, et al. MuSK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs AChR Ab-seronegative MG. *Neurology.* 2004;62(11):2132-2133. doi:10.1212/01.wnl.0000129274.12702.92
16. Rivner, M.H.; Quarles, B.M.; Pan, J.; Yu, Z.; Howard, J.F.; Corse, A.; Dimachkie, M.M.; Jackson, C.; Vu, T.; Small, G.; et al. Clinical Features of LRP4 /Agrin-antibody-Positive Myasthenia Gravis: A Multicenter Study. *Muscle Nerve* 2020;62, 333–343.
17. Zhang, B.; Tzartos, J.S.; Belimezi, M.; Ragheb, S.; Bealmeier, B.; Lewis, R.A.; Xiong, W.-C.; Lisak, R.P.; Tzartos, S.J.; Mei, L. Autoantibodies to Lipoprotein-Related Protein 4 in Patients with Double-Seronegative Myasthenia Gravis. *Arch. Neurol.* 2012; 69, 445–451.
18. Cortés-Vicente E, Gallardo E, Martínez MÁ, et al. Clinical Characteristics of Patients With Double-Seronegative Myasthenia Gravis and Antibodies to Cortactin. *JAMA Neurol.* 2016;73(9):1099-1104. doi:10.1001/jamaneurol.2016.2032
19. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):1023-1036. doi:10.1016/S1474-4422(15)00145-3
20. Niks EH, Kuks JB, Roep BO, et al. Strong association of MuSK antibody-positive myasthenia gravis and HLA-DR14-DQ5. *Neurology.* 2006;66(11):1772-1774. doi:10.1212/01.wnl.0000218159.79769.5c
21. Tolosa E, Li W, Yasuda Y, et al. Cathepsin V is involved in the degradation of invariant chain in human thymus and is overexpressed in myasthenia gravis. *J Clin Invest.* 2003;112(4):517-526. doi:10.1172/JCI18028
22. Meraouna A, Cizeron-Clairac G, Panse RL, et al. The chemokine CXCL13 is a key molecule in autoimmune myasthenia gravis. *Blood.* 2006;108(2):432-440. doi:10.1182/blood-2005-06-2383
23. Berrih-Aknin S, Ruhlmann N, Bismuth J, et al. CCL21 overexpressed on lymphatic vessels drives thymic hyperplasia in myasthenia. *Ann Neurol.* 2009;66(4):521-531. doi:10.1002/ana.21628
24. Silvestri NJ, Barohn RJ, Wolfe GI. Acquired Disorders of the Neuromuscular Junction. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds). Swaiman's Pediatric Neurology. 6.Ed. Edinburgh: Elsevier;2018.p.2462-2476
25. Werner P, Kiechl S, Löscher W, Poewe W, Willeit J. Distal myasthenia gravis frequency and clinical course in a large prospective series. *Acta Neurol Scand.* 2003;108(3):209-211. doi:10.1034/j.1600-0404.2003.00136.x
26. Berrouscho J, Baumann I, Kalischewski P, Sterker M, Schneider D. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med.* 1997;25(7):1228-1235. doi:10.1097/00003246-199707000-0002
28. Rabinstein AA, Mueller-Kronast N. Risk of extubation failure in patients with myasthenic crisis. *Neurocrit Care.* 2005;3(3):213-215. doi:10.1385/NCC:3:3:213
29. O'Riordan JI, Miller DH, Mottershead JP, Hirsch NP, Howard RS. The management and outcome of patients with myasthenia gravis treated acutely In a neurological intensive care unit. *Eur J Neurol.* 1998;5(2):137-142. doi:10.1046/j.1468-1331.1998.520137.x
30. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM.* 2009;102(2):97-107. doi:10.1093/qjmed/hcn152
31. Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, Katirji B, Alsheklee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2010;68(6):797-805. doi:10.1002/ana.22139
32. Kömür M, Okuyaz Ç. Akut nöromusküler hastalıkların yönetimi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2018;14(1):99-104.
33. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernst RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(1):327-334. doi:10.1016/s0003-4975(00)01595-2
34. Koneczny I, Martinez-Martinez P, de Baets M. Myasthenia gravis. In: Ratcliffe MJH (eds). Encyclopedia of Immunobiology. Academic press, Oxford, UK, 2016;5:168-179
35. Peragallo JH. Pediatric Myasthenia Gravis. *Semin Pediatr Neurol.* 2017;24(2):116-121. doi:10.1016/j.spen.2017.04.003
36. Larner AJ. The place of the ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *Int J Clin Pract.* 2004;58(9):887-888. doi:10.1111/j.1742-1241.2004.00053.x
37. Shelly S, Paul P, Bi H, et al. Improving accuracy of myasthenia gravis autoantibody testing by reflex algorit-

- hm. *Neurology*. 2020;95(22):e3002-e3011. doi:10.1212/WNL.00000000000010910
38. Vincent A, McConville J, Farrugia ME, et al. Antibodies in myasthenia gravis and related disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;998:324-335. doi:10.1196/annals.1254.036
39. Chan KH, Lachance DH, Harper CM, Lennon VA. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2007;36(5):651-658. doi:10.1002/mus.20854
40. Hanisch F, Eger K, Zierz S. MuSK-antibody positive pure ocular myasthenia gravis. *J Neurol*. 2006;253(5):659-660. doi:10.1007/s00415-005-0032-8
41. Ohta K, Shigemoto K, Kubo S, et al. MuSK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs AChR Ab-seronegative MG. *Neurology*. 2004;62(11):2132-2133. doi:10.1212/01.wnl.0000129274.12702.92
42. Rivner, M.H.; Quarles, B.M.; Pan, J.; Yu, Z.; Howard, J.F.; Corse, A.; Dimachkie, M.M.; Jackson, C.; Vu, T.; Small, G.; et al. Clinical Features of LRP4 /Agrin-antibody-Positive Myasthenia Gravis: A Multicenter Study. *Muscle Nerve* 2020; 62, 333–343.
43. Zhang, B.; Tzartos, J.S.; Belimezi, M.; Ragheb, S.; Bealmeier, B.; Lewis, R.A.; Xiong, W.-C.; Lisak, R.P.; Tzartos, S.J.; Mei, L. Autoantibodies to Lipoprotein-Related Protein 4 in Patients with Double-Seronegative Myasthenia Gravis. *Arch. Neurol*. 2012; 69, 445–451.
44. AAEM Quality Assurance Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*. 2001;24(9):1239-1247. doi:10.1002/mus.1140
45. Morren JA, Levin KH, Shields RW. Diagnostic Accuracy of Single Fiber Electromyography for Myasthenia Gravis in Patients Followed Longitudinally. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33(5):469-474. doi:10.1097/WNP.0000000000000285
46. Gilhus NE, Nacu A, Andersen JB, Owe JF. Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *Eur J Neurol*. 2015;22(1):17-23. doi:10.1111/ene.12599
47. Bernard C, Frih H, Pasquet F, et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmun Rev*. 2016;15(1):82-92. doi:10.1016/j.autrev.2015.09.005
48. Bastakoti S, Kunwar S, Poudel S, et al. Rituximab in the Management of Refractory Myasthenia Gravis and Variability of Its Efficacy in Anti-MuSK Positive and Anti-AChR Positive Myasthenia Gravis. *Cureus*. 2021;13(11):e19416. Published 2021 Nov 9. doi:10.7759/cureus.19416
49. Liew WK, Powell CA, Sloan SR, et al. Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. *JAMA Neurol*. 2014;71(5):575-580. doi:10.1001/jamaneurol.2014.17



Bölüm 29

İmmün Aracılı Nöropatiler ve Guillain-Barre Sendromu

M. Özlem HERGÜNER¹

GİRİŞ

İmmün aracılı nöropatiler, periferik sinir sisteminin değişik komponentlerine karşı gelişen otoimmünite nedeniyle oluşan hastalıklardır. Patofizyolojik mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte büyük oranda miyelin ve nöronal hücre membranlarına karşı gelişen otoantikorların hastalığa neden olduğu düşünülmektedir. Hastalarda genellikle kas güçsüzlüğü, yürüme bozuklukları ve duysal defisitler oluşur. Bulguların başlama ve ilerleme şekline göre akut veya kronik şekilde gelişebilir. Akut nöropatilerin en sık ve iyi bilinen örneği Guillain-Barre sendromudur (GBS). Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (KIDP), multifokal motor nöropati ve monoklonal gamapati gibi kronik gidişli formlar da görülebilir (Tablo 1).^{1,2}

İmmün aracılı nöropatiler genelde çok sık görülmemelerine rağmen, sosyal ve ekonomik sorunlara ve hastaların hayat kalitelerinde bozulmalara neden olur. GBS, acil hastane yatışı ve yoğun bakım gerektiren bir hastalık olup hastalarda dizabiliteye neden olabilir. KIDP gibi kronik hastalıklar ise çocuklarda daha iyi prognoz gös-

termesine rağmen uzun süreli, çocukluk döneminde yan etkileri olabilen, maliyeti fazla tedavileri gerektirir. Çocukların günlük yaşamlarında, okula devamlarında sorunlara neden olabilir. Bu nedenle bu hastalıklara erken ve doğru tanı koymak ve doğru tedavi seçeneklerini belirlemek çok önemlidir.

PATOJENİK MEKANİZMALAR

İmmün aracılı nöropatiler genellikle humoral ve hücrel immün sistemin birlikte hücre hasarı yapması nedeniyle gelişen hastalıklardır. Hastaların serumlarında veya sinir biyopsilerinde saptanan otoreaktif antikorlar ve T hücreleri de bu durumu desteklemektedir. Bu otoantikorlar özellikle Shwann hücreleri veya akson membranlarında bulunan glikolipidler veya Ranvier nodlarında bulunan proteinlere bağlanırlar.¹

İmmün aracılı nöropatiler, bakteriyel epitopların ve periferik sinir antijenlerinin benzer yapısı nedeniyle (moleküler taklit) otoreaktif T hücrelerini aktive edip çoğalmasını sağlayan bazı infeksiyonlar ile tetiklenebilir. Otoreaktif T hücreleri plazma hücrelerinden otoantikor yapımını uya-

¹ Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörologist BD., oherguner@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2810-5539

KAYNAKLAR

1. Kieseier BC, Mathey EK, Sommer C, Hartung HP. Immune-mediated neuropathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Oct 11;4(1):31.
2. Fadia M, Shroff S, Simpson E. Immune-Mediated Neuropathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Jun 21;21(6):28.
3. van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). *Presse Med*. 2013 Jun;42(6 Pt 2):e193-201.
4. Ryan MM. Pediatric Guillain-Barre Syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013 Dec;25(6):689-93.
5. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, et al; IGOS Consortium. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2018 Oct 1;141(10):2866-2877.
6. van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol*. 2023 Dec;30(12):3646-3674. doi: 10.1111/ene.16073. Epub 2023 Oct 10. PMID: 37814552.
7. Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müser U, et al. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Mar;25:5-16.
8. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008 Sep;15(9):893-908.



Bölüm 30

Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati ve İlişkili Varyantlar

Seçil OKTAY¹

Ünsal YILMAZ²

GİRİŞ

Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP), periferik sinirlerde ve sinir köklerinde demiyelinizasyon nedeniyle gelişen, iki ay veya daha uzun süreli klinik progresyon gösteren veya tekrarlayan ataklar şeklinde seyreden, edinisel immün aracılı poliradikülönöropatidir.¹ Patogeneizde her otoimmün hastalıkta olduğu gibi çevresel ve genetik faktörlerin etkisi olduğu düşünülmektedir.

KIDP tanısı, klinik ile uyumlu semptom ve bulguların varlığında sinir ileti çalışmalarına dayanır.² Elektrofizyolojik çalışmalarla kesin tanı konulamayan hastalarda, tedaviye yanıt, periferik sinir görüntülemesi, beyin omurilik sıvısı (BOS) veya sinir biyopsisi bulguları tanıyı desteklemek için kullanılır.² En sık görülen klinik tablo, progresif, simetrik distal ve proksimal güçsüzlük, duyuşsal kayıp ve derin tendon reflekslerinin alınamaması şeklindedir. Tipik KIDP olarak tanımlanan bu klinik formun yanında, distal, multifokal, fokal, motor ve duyuşsal bulguların ön planda olduğu varyantlar da tanımlanmıştır.² Guillain-Barré sendromunun (GBS) aksine kranial sinir, solunum ve otonomik tutulum sık değildir.

Laboratuvar bulguları arasında albuminositolojik dissosiasyon (mononükleer hücrelerde artış olmadan beyin omurilik sıvısı proteininde artış) yer alır. Tedavisinde; immün sistem üzerine etki gösteren kortikosteroid, immunglobulin ve plazmaferez tedavileri ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Tedavi, randomize kontrollü çalışma olmadığı için, uzlaşılı raporları, uzman görüşleri ve klinisyenin deneyimine dayalıdır. Tedavi yanıtı değişken olup, bazı hastalarda tam iyileşme olmakla birlikte, diğerlerinde yavaş ilerleyen veya tekrarlama-iyileşme dönemleri şeklinde bir seyir görülebilir.^{3,4}

Çocukluk döneminde başlayan KIDP, cinsiyete bağlı bir yatkınlığın olmaması, hızlı ilerlemesi, motor baskınlığı, nüks olasılığının daha yüksek olması ve daha iyi prognoz gibi özellikler açısından erişkinlerdekinden farklılık gösterir.^{3,5,6} Bu yaş grubunda, KIDP'nin nadir görülmesi, daha sık görülen GBS ve varyantları ile görece sık görülen kalıtsal polinöropati ile karışabilmesi, tanı ve tedavide güçlükler neden olabilmektedir.

KIDP, fenotip, klinik seyir ve tedaviye yanıtın farklılığı açılarından oldukça heterojen bir grup hastalık olup, farklı klinik varyantların olması tanıyı zorlaştırmaktadır. Tipik KIDP ve varyant-

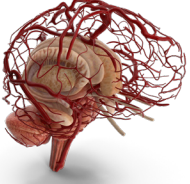
¹ Uzm. Dr., Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, dr.seciloktay@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6999-8196

² Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nöroloji Kliniği, drunsalyilmaz@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-7256-8557

KAYNAKLAR

1. Nobile-Orazio E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go. *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19(1):2-13.
2. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *Eur J Neurol.* 2021;28(11):3556-3583. doi:10.1111/ENE.14959
3. Sarıkaya Uzan G, Vural A, Yüksel D, et al. Pediatric-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Multicenter Study. *Pediatr Neurol.* 2023;145:3-10. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2023.04.018
4. Desai J, Ramos-Platt L, Mitchell WG. Treatment of pediatric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Challenges, controversies and questions. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015;18(3):327-330. doi:10.4103/0972-2327.160065
5. Haliloğlu G, Yüksel D, Temoçin CM, Topaloğlu H. Challenges in pediatric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(12):817-824. doi:10.1016/j.nmd.2016.09.016
6. Hattori N, Misu K, Koike H, et al. Age of onset influences clinical features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 2001;184(1):57-63. doi:10.1016/S0022-510X(00)00493-7
7. Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2019;52(3-4):161-172. doi:10.1159/000494291
8. Sotgiu S, Onida I, Magli G, et al. Juvenile Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Epidemiology in Sardinia, Insular Italy. *Neuropediatrics.* 2021;52(1):56-61. doi:10.1055/S-0040-1715626
9. Lunn MPT, Manji H, Choudhary PP, Hughes RAC, Thomas PK. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(5):677-680. doi:10.1136/JNPNP.66.5.677
10. Allen JA, Lewis RA. Diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2022;66(5):545-551. doi:10.1002/MUS.27708
11. Rajabally YA, Peric S, Bozovic I, et al. Antecedent infections and vaccinations in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A European collaborative study. *Muscle Nerve.* 2021;64(6):657-661. doi:10.1002/MUS.27374
12. Kuwabara S, Misawa S. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1190:333-343. doi:10.1007/978-981-32-9636-7_21
13. Koike H, Katsuno M. Pathophysiology of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Insights into Classification and Therapeutic Strategy. *Neurol Ther.* 2020;9(2):213-227. doi:10.1007/S40120-020-00190-8
14. Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Length-dependent weakness and electrophysiological signs of secondary axonal loss in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve.* 2008;38(2):1036-1045. doi:10.1002/MUS.21000
15. Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, Mendell JR. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol.* 1989;46(8):878-884. doi:10.1001/ARCHNEUR.1989.00520440064022
16. Hughes RAC, Bouche P, Cornblath DR, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst.* 2005;10(3):220-228. doi:10.1111/J.1085-9489.2005.10302.X
17. Van Den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):356-363. doi:10.1111/J.1468-1331.2009.02930.X
18. Doorn IN va., Eftimov F, Wieske L, Schaik IN va., Verhamme C. Challenges in the Early Diagnosis and Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy in Adults: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2024;20:111-126. doi:10.2147/TCRM.S360249
19. Lewis R, Jeremy M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Etiology, clinical features, and diagnosis. *Neurophysiol Clin.* 2004;34(2):71-9.e.
20. Maisonobe T, Chassande B, Vérin M, Jouni M, Léger JM, Bouche P. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61(1):36-42. doi:10.1136/JNPNP.61.1.36
21. Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, et al. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(2):125-132. doi:10.1136/JNPNP-2018-318714
22. Al-Zuhairy A, Sindrup SH, Andersen H, Jakobsen J. A population-based study of long-term outcome in treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2020;61(3):316-324. doi:10.1002/MUS.26772
23. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology.* 2015;85(6):498-504. doi:10.1212/WNL.0000000000001833
24. Oaklander AL, Lunn MPT, Hughes RA, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;1(1). doi:10.1002/14651858.CD010369.PUB2

25. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(7):729-734. doi:10.1136/JNNP-2013-307515
26. van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(3):245-253. doi:10.1016/S1474-4422(10)70021-1
27. Eftimov F, Vermeulen M, Van Doorn PA, Brusse E, Van Schaik IN. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology*. 2012;78(14):1079-1084. doi:10.1212/WNL.0B013E31824E8F84
28. Burt RK, Tappenden P, Balabanov R, et al. The Cost Effectiveness of Immunoglobulin vs. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for CIDP. *Front Neurol*. 2021;12. doi:10.3389/FNEUR.2021.645263
29. Kapoor M, Hunt I, Spillane J, et al. IVIg-exposure and thromboembolic event risk: findings from the UK Biobank. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(8):876-885. doi:10.1136/JNNP-2022-328881
30. Rabin M, Mutlu G, Stojkovic T, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: search for factors associated with treatment dependence or successful withdrawal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):899-904. doi:10.1136/JNNP-2013-306105
31. Svačina MKR, Meißner A, Schweitzer F, et al. Immunomodulatory effects of intravenous and subcutaneous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: An observational study. *Eur J Neurol*. 2024;31(1). doi:10.1111/ENE.16079
32. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain*. 1996;119 (Pt 4)(4):1055-1066. doi:10.1093/BRAIN/119.4.1055
33. Mörtzell Henriksson M, Newman E, Witt V, et al. Adverse events in apheresis: An update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci*. 2016;54(1):2-15. doi:10.1016/J.TRANSCI.2016.01.003



Bölüm 31

Otoimmün Nörolojik Kanalopatiler

Nilay AKTAR ULUKAPI¹

Deniz YÜKSEL²

GİRİŞ

Kanalopatiler, genetik veya edinsel faktörlerden kaynaklanan iyon kanallarındaki bozukluklar nedeniyle gelişen hastalıklardır. İyon kanalları, iyonların hücrelerin içine ve dışına, elektrokimyasal gradyanlarına uygun olarak akışını sağlayan transmembran proteinlerdir. İyonların bir zarın üzerinden akışı elektrik akımları ürettiği için çeşitli hücresel aktivitelerde rol oynar.¹

Otoimmün hastalıklar bağışıklık sisteminin kendi doku ve hücrelerine karşı antikor üretmesi ile meydana gelir. Bu antikorlar nöron veya kas hücresinin yüzeyindeki kanallara ya da bunlarla alakalı proteinlere karşı geliştiğinde oluşan hastalık grubu otoimmün nörolojik kanalopatilerdir. Antikor oluşumuna bağlı bu nörolojik bozukluklar kendi içinde ikiye ayrılır; antikorların inflamatuvar süreci başlatması ile gelişen hastalıklar ve antikorların doğrudan patojenik olduğu hastalıklar. Tanı ve tedavi sürecinde farklılıklar görülebilmesi nedeni ile bu ayrım klinisyenler için önemlidir. Otoimmün kanalopatiler bir tümör varlığına bağlı paraneoplastik olarak da gelişebilirler. Tümör varlığında ortaya çıkan T hücreleri ve otoantikorlar nöronal dokuda çapraz reaksiyon gösterir.

Klinikte fark görünmesede de kanalopatilerde antikorlar kritik önemdeki zar proteinlerine karşı gelişmişken, tümör varlığında antijenik hedef genelde hücre içidir (anti-Hu, anti-Yo gibi). Bu fark, antikorları tespit etme yöntemlerinde önemlidir. Paraneoplastik antijenlere karşı antikorlar, immünohistokimya kullanılarak saptanır ve western blot ile doğrulanır, bu yöntem denatüre polipeptidlere bağlanan antikorları belirler. Öte yandan, iyon kanalı antikorları yalnızca proteinlerin doğal halleri kullanılarak etkin şekilde ölçülebilir. Bazı durumlarda ise hastalığın bariz klinik bulgularına rağmen iyon kanalı antikorları gösterilemeyebilir, hasta seronegatif olarak değerlendirilir.²⁻⁴

KANALOPATİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Kanalopatiler etkilenen kanal proteinine göre ya da etkilenen lokasyona göre sınıflandırılabilir (Tablo-1). Antikor gelişmesi ile otoimmün kanalopatilere neden olan başlıca kanallardan asetilkolin reseptörü (AChR) pentamerik bir transmembran proteindir, her subünitin ekstraselüler kısmı daha büyüktür ve dört transmembran domaininden oluşur. Fetal ve yetişkin izoformlarında

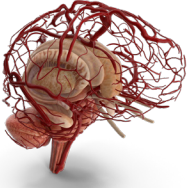
¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Eğitim Kliniği, nilayaktar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2678-4096

² Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Eğitim Kliniği, drdeniz_yuksel@yahoo.com.tr, ORCID iD: 0000-0001-8990-023X

KAYNAKLAR

- Kim JB. Channelopathies. *Korean journal of pediatrics*, 2014, 57.1: 1.
- Vincent A, Lang B, Kleopa KA. Autoimmune channelopathies and related neurological disorders. *Neuron*, 2006, 52.1: 123-138.
- Kleopa KA. Autoimmune channelopathies of the nervous system. *Current neuropharmacology*, 2011, 9.3: 458-467.
- Buckley C, Vincent A. Autoimmune channelopathies. *Nature clinical practice Neurology*, 2005, 1.1: 22-33.
- Vincent A. Developments in autoimmune channelopathies. *Autoimmunity Reviews*, 2013, 12.6: 678-681.
- Trouth AJ, Alok D, Solieman N et al. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune diseases*, 2012, 2012.
- O'connell K, Ramdas S, Palace J. Management of juvenile myasthenia gravis. *Frontiers in Neurology*, 2020, 11: 558150.
- Peragallo JH. Pediatric myasthenia gravis. In: *Seminars in Pediatric Neurology*. WB Saunders, 2017. p. 116-121.
- Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. *Journal of medicine and life*, 2021, 14.1: 7.
- Dresser L, Wlodarski R, Rezanian K and Soliven B. Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *Journal of clinical medicine*, 2021, 10.11: 2235.
- Hayashi M. Childhood myasthenia gravis in Japan: Pathophysiology and treatment options. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 2023, 14.4: 185-194.
- Finnis MF and Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. *Autoimmune diseases*, 2011, 2011.
- Yangin M, Zorlu Y, Severcan F. Diagnosis and treatment methods of autoimmune myasthenia gravis: a systematic review. *Aurum Journal of Health Sciences*, 2022, 4.2: 104-116.
- Chan KH, Lachance DH, Harper CM, And Lennon VA. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle & nerve*, 2007, 36.5: 651-658.
- Rousseff RT. Diagnosis of myasthenia gravis. *Journal of clinical medicine*, 2021, 10.8: 1736.
- AAEM Quality Assurance Committee, & American Association of Electrodiagnostic Medicine. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle & nerve*, 2001, 24(9), 1239-1247.
- Yang ZX, Xu KL, and Xiong H. Clinical characteristics and therapeutic evaluation of childhood myasthenia gravis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2015, 9(4), 1363-1368.
- Pascuzzi, RM, Bodkin, CL. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: New developments in diagnosis and treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2022, 3001-3022.
- Morgan-Followell, B, & de Los Reyes E. Child neurology: diagnosis of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in children. *Neurology*, 2013, 80(21), e220-e222.
- Murai H, Utsugisawa K, Motomura M, Imai T, Uzawa, A, and Suzuki S. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 2022, 14(1), 19-27.
- Pruetarat N, Netbaramee W, Pattharathitikul S, and Veravivrom M. Clinical manifestations, treatment outcomes, and prognostic factors of pediatric anti-NMDAR encephalitis in tertiary care hospitals: A multicenter retrospective/prospective cohort study. *Brain and Development*, 2019, 41(5), 436-442.
- Hardy D. Autoimmune encephalitis in children. *Pediatric Neurology*, 2022, 132, 56-66.
- Garg D, Mohammad SS, and Sharma S. Autoimmune encephalitis in children: an update. *Indian pediatrics*, 2019, 56, 662-670.
- Giri YR, Parrill A, Damodar S, Fogel J, Ayed N, Syed M and Hashmi S. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents: a systematic review and quantitative analysis of reported cases. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2021, 30(4), 236.
- Bacchi S, Franke K, Wewegama D, Needham E, Patel S, and Menon D. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: a systematic review. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2018, 52, 54-59.
- Nosadini, M, Thomas, T, Eyre M et al. International consensus recommendations for the treatment of pediatric NMDAR antibody encephalitis. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2021, 8(5), e1052.
- Santos FPST, Nascimento BR, Calderaro DC, Ferreira GA, and Correa H. Neuropsychiatric syndromes in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2021, 27.5: 206-214.
- Appenzeller S, Pereira DR, Julio PR, Reis F, Rittner L, and Marini R. Neuropsychiatric manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2022, 6.8: 571-581.
- Sarwar S, Mohamed AS, Rogers S et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a 2021 update on diagnosis, management, and current challenges. *Cureus*, 2021, 13.9.
- Haberlandt E, Bast T, Ebner A et al. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Archives of disease in childhood*, 2011, 96.2: 186-191.
- Sabanathan S, Abdel-Mannan O, Mankad K et al. Clinical features, investigations, and outcomes of pediatric limbic encephalitis: A multicenter study. *Annals of clinical and translational neurology*, 2022, 9.1: 67-78.
- Budhram A, Leung A, Nicolle MW, and Burneo JG. Diagnosing autoimmune limbic encephalitis. *Cmaj*, 2019, 191.19: E529-E534.

33. Surana S, Kumar R, Pitt M et al. Acquired neuromyotonia in children with CASPR 2 and LGI 1 antibodies. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2019, 61.11: 1344-1347.
34. Nikolaus M, Jackowski-Dohrmann S, Prüss H, Schuelke M, and Knierim E. Morvan syndrome associated with CASPR2 and LGI1 antibodies in a child. *Neurology*, 2018, 90.4: 183-185.
35. Ferilli MAN, Paparella R, Morandini I et al. Pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder: case series and literature review. *Life*, 2021, 12.1: 19.
36. Paolilo RB, Paz, JAD, Apóstolos-Pereira SL, Rimkus CDM, Callegaro D, and Sato DK. Neuromyelitis optica spectrum disorders: a review with a focus on children and adolescents. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 2023, 81: 201-211.
37. Zhang Z, Zhou H, Liu X, Liu L, Shu S, and Fang F. Identification of the clinical and neuroimaging characteristics in children with neuromyelitis optica spectrum disorders: a case series. *Translational Pediatrics*, 2021, 10.10: 2459.
38. Carnero Contentti E, and Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Journal of Neuroinflammation*, 2021, 18.1: 208.
39. Comperat L, Pegat A, Honnorat J, and Joubert B. Autoimmune neuromyotonia. *Current Opinion in Neurology*, 2022, 35.5: 597-603.
40. Gonzalez G, Barros G, Russi ME, Nuñez A, and Scavone C. Acquired neuromyotonia in childhood: case report and review. *Pediatric neurology*, 2008, 38.1: 61-63.
41. Abokrysha NT, Farouk Hussein AA, and Magdy R. Childhood onset of acquired neuromyotonia: association with vitamin D deficiency. *International Journal of Neuroscience*, 2020, 130.6: 631-634.
42. Kilic MA, Yoruk Yildirim ZN, Oner A et al. Pediatric LGI1 and CASPR2 autoimmunity associated with COVID 19: Morvan syndrome. *Journal of Neurology*, 2021, 268.12: 4492-4494.
43. Jiang Y, Tan C, Li T et al. Phenotypic spectrum of CASPR2 and LGI1 antibodies associated neurological disorders in children. *Frontiers in Pediatrics*, 2022, 10: 815976.
44. Golden EP, Vernino S. Autoimmune autonomic neuropathies and ganglionopathies: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic advances. *Clinical Autonomic Research*, 2019, 29.3: 277-288.
45. Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, Hattori Y, Horino A, Higuchi O, and Nakane S. Autoimmune autonomic ganglionopathy in a pediatric patient presenting with acute encephalitis. *Brain and Development*, 2016, 38.6: 605-608.
46. Nakane S, Mukaino A, Higuchi O et al. Autoimmune autonomic ganglionopathy: an update on diagnosis and treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2018, 18.12: 953-965.



Bölüm 32

Romatolojik Hastalıkların Nörolojik Manifestasyonları

32.1. Sistemik Lupus Eritematozusun Nöropsikiyatrik Tutulumu

Ceyda ARSLANOĞLU¹

Ayşenur PAÇ KISAARSLAN²

GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE) önemli morbidite ve mortaliteye sahip nadir görülen, çoklu organ disfonksiyonuna yol açan, multisistemik otoimmün bir hastalıktır.¹ SLE hastalarının yaklaşık %15-20'sinde hastalık çocukluk veya ergenlik döneminde gelişir (juvenil başlangıçlı SLE/jSLE). jSLE'li hastalar, erişkin başlangıçlı hastalara kıyasla daha değişken ve şiddetli hastalık sergilerler.² Nöropsikiyatrik (NP) tutulum SLE'nin klinik olarak heterojen ve potansiyel olarak ciddi bir komplikasyonudur. NP-jSLE insidansı ve prevalansı hakkında yayınlanmış raporlar azdır.³ SLE'nin moleküler patofizyolojisi karmaşıktır. SLE'nin gelişiminde ve ilerlemesinde predispozan genetik faktörler, hormonal etkiler ve çevresel faktörler etkileşime girerek heterojen klinik bulgulara neden olur.⁴ Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) sınıflandırması 19 bulguyu NPSLE ile ilişkilendirmiştir. Buna rağmen, ACR sınıflandırmasının her bulguyu içermeyebileceğini belirtmekte fayda vardır.⁵ Spesifik tanısal araştırmaların eksikliği ve aynı zamanda standartlaştırılmış

sonuç ölçütlerinin de mevcut olmaması nedeni ile NPSLE'nin tanı ve tedavisi ile ilgili birçok zorluk vardır.⁶ Hastalığın erken tanı ve tedavisi, kalıcı nörolojik sekin önlenmesinde ve hastaların yaşam kalitesinin sağlanmasında çok önemlidir.⁷

EPİDEMİYOLOJİ

SLE, tahmini prevalansı 47/100.000 olan nadir bir hastalıktır.⁸ Kadınlarda daha sık görülmektedir. 428 jSLE hastasını içeren bir Birleşik Krallık kohort çalışması, 5.4:1'lik bir kadın-erkek oranı ortaya koymuştur. jSLE prevalansı ise 3.76/100.000'dir.⁸ SLE ile ilişkili nöropsikiyatrik tutulumun varlığı ile ortaya çıkan nöropsikiyatrik SLE, jSLE'de %14-50 arasında bir prevalansa sahiptir.⁸ Ülkemizde 1107 SLE hastası ile yapılan bir çalışmada juvenil NPSLE prevalansı %13,5 oranında saptanmıştır.⁹ NPSLE prevalansı çeşitli seriler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Bunun nedeni, standart tanımlamaların olmaması, çalışma tasarımlarındaki farklılık, popülasyon tipi, etnik köken, semptom tipi ve şiddeti gibi çeşitli faktörlerdir.¹⁰ NPSLE prevalansını be-

¹ Uzm. Dr., Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, ceydaarslanoglu@gmail.com, ORCID ID:0000-0001-9911-0354

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, aysenurkisaarslan@hotmail.com, ORCID ID:0000-0002-1800-9922

MRG bulguları daha önce tanımlanmıştır ve farklı NP-SLE patogenetik mekanizmalarını düşündürmektedir: (1) beyaz cevher veya hem beyaz hem de gri cevherdeki fokal hiperintensite (iskemi ile vaskülopati) vaskülit veya multi faktoriyel otoimmün aracılı vasküler oklüzyon veya daralmayı düşündürür; (2) yine aynı mekanizmalara bağlı olarak beyaz cevherde daha yaygın hiperintensiteler, kronik hipoperfüzyonu düşündürür; (3) yaygın kortikal gri cevher lezyonları nöronal veya diğer SSS bileşenlerine otoantikor aracılı bir immun yanıtı veya nöbet sonrası değişiklikleri düşündürebilir; (4) veya aktif hastalık belirti ve semptomlarına rağmen hiç konvansiyonel MRG anormalliği görülmeyebilir.²¹ Bununla birlikte, juvenil NPSLE şüphesi olan çocuk ve ergenlerin değerlendirilmesinde MRG'nin rolü büyük ölçüde bilinmemektedir.

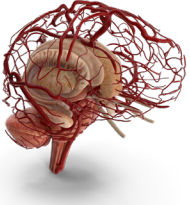
TEDAVİ

Kortikosteroidler SLE tedavisinin temelini oluşturur ve NPSLE'nin akut tedavisinde önemli rol oynar. Glukokortikoidler ve immünosüpresif tedavi, SLE ile ilişkili olmayan nedenlerin dışlanmasını takiben nöropsikiyatrik belirtiler için endikedir.²² Kortikosteroidler siklofosfamid ile kombinasyon halinde kullanılabilir. Tedavi yanıtı yavaş olduğunda rituksimab, IVIG ve hatta plazmaferez gibi diğer modalitelerin kullanıldığı bildirilmiştir. Mikofenolat mofetil ve azatioprin, hafif NPSLE'de sıklıkla kullanılır ve ayrıca idame tedavisi için önerilir.¹⁸ Antiplatelet / antikoagülan tedavi, özellikle trombotik SVO'da belirtiler antifosfolipid antikorlarla ilişkili olduğunda endikedir.²² Semptomatik tedavilerin (örn. antikonvülsanlar, antidepresanlar) kullanımı ve ağırlaştırıcı faktörlerin (örn. enfeksiyon, hipertansiyon ve metabolik anormallikler) tedavisi de dikkate alınmalıdır. Sürekli pozitif, orta veya yüksek antifosfolipid antikor titreleri olan SLE hastalarında primer korunma için antiplatelet ajanlar düşünülebilir.²²

KAYNAKLAR

1. Ferrara N, Rocha S, Fernandes VS, Correia T, Gonçalves E. Juvenile systemic lupus erythematosus with primary neuropsychiatric presentation. *BMJ Case Rep.* 2013 Jan 25;2013:bcr2012008270. doi: 10.1136/bcr-2012-008270. PMID: 23355592; PMCID: PMC3603605.
2. Giani T, Smith EM, Al-Abadi E, et al. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Data from the UK Juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort study. *Lupus.* 2021 Oct;30(12):1955-1965.
3. Natoli V, Charras A, Hahn G, Hedrich CM. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE). *Mol Cell Pediatr.* 2023 Aug 9;10(1):5.
4. Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol.* 2019 Dec;209:108274.
5. Sarwar S, Mohamed AS, Rogers S, et al. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A 2021 Update on Diagnosis, Management, and Current Challenges. *Cureus.* 2021 Sep 14;13(9):e17969.
6. Papachristos DA, Oon S, Hanly JG, Nikpour M. Management of inflammatory neurologic and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Feb;51(1):49-71.
7. Khajezadeh MA, Zamani G, Moazzami B, Nagahi Z, Mousavi-Torshizi M, Ziaee V. Neuropsychiatric Involvement in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Neurol Res Int.* 2018 May 29;2018:2548142.
8. Labouret M, Costi S, Bondet V, et al. Juvenile Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Identification of Novel Central Neuroinflammation Biomarkers. *J Clin Immunol.* 2023 Apr;43(3):615-624.
9. Kisaarslan AP, Çiçek SÖ, Batu ED, et al. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: A multicenter study. *Joint Bone Spine.* 2023 Jul;90(4):105559.
10. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vilchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev.* 2021 Apr;20(4):102780.
11. Unal D, Cam V, Emreol HE, Özen S. Diagnosis and Management of Pediatric Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: An Update. *Paediatr Drugs.* 2024 Jul;26(4):381-395.
12. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum* 2001;45:41923.)
13. Bortoluzzi A, Scirè CA, Bombardieri S, et al. Study Group on Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus of the Italian Society of Rheumatology. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus.

- tosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May;54(5):891-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu384. Epub 2014 Oct 21. PMID: 25339643.
14. Govoni M, Hanly JG. The management of neuropsychiatric lupus in the 21st century: still so many unmet needs? *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 5;59(Suppl-15):v52-v62.
 15. Hanly JG, Inanç M. The neurology of lupus. *J Neurol Sci*. 2021 May 15;424:117419.
 16. Nikolaidou A, Beis I, Dragoumi P, Zafeiriou D. Neuropsychiatric manifestations associated with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: An overview focusing on early diagnosis. *Brain Dev*. 2024 Mar;46(3):125-134.
 17. Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Mar;15(3):137-152.
 18. Lim SC, Md-Yusof YL, Johari B, Abdul-Kadir RF, Tang SP. Neuropsychiatric lupus in Malaysian children: clinical characteristics, imaging features and 12-month outcomes. *Turk J Pediatr*. 2021;63(5):743-751.
 19. Magro-Checa C, Kumar S, Ramiro S, et al. Are serum autoantibodies associated with brain changes in systemic lupus erythematosus? MRI data from the Leiden NP-SLE cohort. *Lupus*. 2019 Jan;28(1):94-103.
 20. Olfat MO, Al-Mayouf SM, Muzaffer MA. Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2004 Oct;23(5):395-9.
 21. Al-Obaidi M, Saunders D, Brown S, et al. Evaluation of magnetic resonance imaging abnormalities in juvenile onset neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2016 Oct;35(10):2449-56.
 22. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec;69(12):2074-82.



Bölüm 32

Romatolojik Hastalıkların Nörolojik Manifestasyonları

32.2. Antifosfolipid Antikor Sendromu Olan Hastalarda Nörolojik Tutulum

Pınar GARİPÇİN¹

Ayşenur PAÇ KISAARSLAN²

TANIM

Antifosfolipid antikor sendromu (AFS); primer olarak antifosfolipid antikorlar (aFLa) ile ilişkili trombozlar ve tekrarlayan düşükler ile prezen- te olan otoimmün multisistemik bir hastalıktır.¹ Tromboemboliler dışında izole hematolojik, der- matolojik, nörolojik bulgular başta olmak üzere geniş bir klinik yelpazesi vardır. Sendrom altta yatan hastalık olmadan ortaya çıkabileceği gibi (primer AFS); sepsis, otoimmün hastalıklar, ma- lignitelerin seyrinde ikincil olarak da gelişebilir (sekonder AFS).

Hastalığın tanısına yardımcı olmak üzere ilk kez 1999 yılında Sapporo kriterleri geliştirilmiş 2006 yılında revize edilmiştir²⁻³. 2023 yılında Amerika Romatoloji Derneği (ACR) ve Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) tarafından yeni kla- sifikasyon kriterleri oluşturulmuştur (Resim 1).⁴ Bu kriterlere göre klinik ve laboratuvar alanları- nın her birinden en az 3 puan toplayan hastalar AFS olarak sınıflandırılmıştır. Her iki sınıflama- da da antifosfolipid antikorlar (aFLa); lupus an-

tikoagulan (LA), antikardiyolipin antikorlar IgG ve IgM (aCL) ve Anti β_2 glikoprotein IgG ve IgM (anti- β_2 GPI) antikorları olarak berirlenmiştir. Antikorlar çevresel faktörlerden etkilenebileceği için kalıcı antikor pozitifliği saptanması anlamlı olarak kabul edilmektedir. Kalıcı pozitiflik, hasta- da enfeksiyon bulguları olmadığı dönemlerde, en az 12 hafta aralıkla 2 kez pozitif antikor saptan- ması olarak tanımlanır.

Hem Sapparo hem ACR kriterlerini erişkin hastalarda oluşturulmuş kriterlerdir. Her iki kri- ter de aFLa ilişkili heterojenik manifestasyonları (livedo retikülaris, trombositopeni, kardiyak tu- tulumlar gibi) kapsamamakta, bu nedenle çocuk hastalar için yeterli duyarlılık ve özgüllüğe ulaş- mamaktadır. Aynı zamanda Pediatrik hastalarda primer olarak vasküler trombozlar görülür, izole hematolojik ve nörolojik tutulumlar ise daha az sıklıkta görülmektedir.⁵ 2017 yılında SHARE ta- rafından yayınlanan önerilerde çocuklar için tanı ve/veya klasifikasyon kriterlerinin oluşturulması- nın önemi vurgulanmıştır.⁵

¹ Arş. Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, pnrgpcn@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6713-6410

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, aysenurkisaarslan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1800-9922

Lupus antikoagulanı AFS de daha az sıklıkla pozitif saptanır. aFLa için duyarlılığı düşük ancak özgüllüğü yüksek bir test olarak kabul edilir. LA testi, aCL veya anti- β 2GPI testlerine kıyasla tromboembolik risk ile daha sıkı bir korelasyon gösterir ve tromboz için en önemli edinilmiş risk faktörü olarak kabul edilir.

Genel olarak pediatrik AFS hastalarının yalnızca üçte birinde her üç aFLa da aynı anda pozitif olabilir. Bu üç testin de değerlendirilmesi, tromboz riskinin değerlendirmesinde önem taşımaktadır.¹

TEDAVİ

AFS de tedavinin iki temel amacı vardır. İlki var olan trombüsün rezolüsyonu ve ardından stabilizasyon ve ikincisi, gelecekteki olası trombozu önlemektir. Hayatı tehdit eden trombozlar olduğunda ilk tedavi heparinizasyon. Ancak AFS'li hastalarda oral antikoagülanlara karşı direnç geliştirme ihtimali olduğundan uzun süreli tedavide tercih edilmez.

AFS'li hastalarda tedavinin bir diğer amacı, aFLa pozitif ancak daha önce tromboz geçirmediği kişilerde (birincil tromboprofilaksi) ve trombotik bir olay geçirmiş AFS'li hastalarda (ikincil tromboprofilaksi) trombozun önlenmesidir. Bunlar için kanıtlanmış en önemli profilaksi asetik salisilik asit (ASA)'dır.

AFS'li pediatrik hastaların tedavisi, sendromun klinik karmaşıklığı, aFLa alt tiplerinin farklı patojenik potansiyeli ve çocuklarda profilaksi ve tedaviye ilişkin randomize kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle zordur.

Özellikle, çocukların prokoagülan ve antikoagülan proteinlerin plazma konsantrasyonları yetişkinlerden farklıdır ve varfarin antikoagülan kullanan bebeklerde ve çocuklarda önerilen uluslararası normalleşme oranını (INR) korumak zordur.

İlaç tedavisinin yanı sıra aFLa pozitifliği olan çocukların optimal yönetimi, daha önce tromboz geçirmiş olsunlar ya da olmasınlar, sigara, hiper-

tansiyon, obezite ve hiperlipidemi gibi tromboz için ek risk faktörlerinden kaçınmayı içermelidir. Ergen kızlarda östrojen içeren oral kontraseptiflerin kullanımı kontrendikedir.

HASTALIK SEYRİ

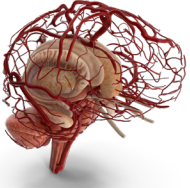
Erken tanı ve tedavi konusunda oldukça ilerleme kaydedilmiş olmasına karşın pediatrik AFS'lerin morbiditeleri halen çok yüksektir. PED-APS çalışmasında hastalar ortalama 6.1 yıl boyunca takip edilmişlerdir. Takipte kalan hastalarda nüks oranı %19'dur. Nüks trombozlar genellikle ilk tutulan damar tipinde gelişir. Primer AFS ile takip edilen hastaların %30 kadarında süreç içerisinde SLE gelişir. Katastrofik AFS çocuklarda erişkinlerden daha sık görülür ancak morbidite erişkinlere göre daha düşüktür.⁹ Çeşitli yayınlarda KAPS'li çocuklarda mortalite oranları %20 ile %50 arasında değişmektedir.⁵⁰⁻⁵¹

KAYNAKLAR

1. Tadej Avcin, Kathleen M. O'Neil (2021). Antiphospholipid Syndrome In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L, Fuhlbrigge RC, Mellins ED. (eds) Textbook of pediatric rheumatology Vol:8 Elsevier Health Sciences; Philadelphia.
2. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1999 Jul;42(7):1309-11.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite anti-phospholipid syndrome. J Thromb Haemost 2006;4:295-306
4. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, Amoura Z, Andrade D, Andreoli L, Artim-Esen B, Atsumi T. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. Arthritis & Rheumatology. 2023 Oct;75(10):1687-702.
5. Groot N, De Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, Kenet G, Koné-Paut I, Lahdenne P, Marks SD, McCann L. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. Annals of the rheumatic diseases. 2017 Oct 1;76(10):1637-41.

6. Ioannou Y, Beukelman T, Murray M, Erkan D. Incidence of antiphospholipid syndrome: is estimation currently possible?. *European Journal of Rheumatology*. 2023 Jan;10(1):39.
7. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, Warrington KJ, Matteson EL. The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population-based study. *Arthritis & Rheumatology*. 2019 Sep;71(9):1545-52.
8. Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmunity reviews*. 2010 Mar 1;9(5):A299-304.
9. Avčin T, Cimaz R, Rozman B, Ped-APS Registry Collaborative Group*. The Ped-APS Registry: the antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus*. 2009 Sep;18(10):894-9.
10. Kenet G, Aronis S, Berkun Y, Bonduel M, Chan A, Goldenberg NA, Holzhauer S, Iorio A, Journeycake J, Junker R, Male C. Impact of persistent antiphospholipid antibodies on risk of incident symptomatic thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2011 Oct (Vol. 37, No. 07, pp. 802-809). © Thieme Medical Publishers.
11. Aguiar CL, Soybilgic A, Avcin T, Myones BL. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Current rheumatology reports*. 2015 Apr;17:1-3.
12. Ahearn J. Speaker Abstracts (SP01-SP50). *Rheumatology*. 2012 Feb 2;51.
13. De Meis E, Brandão BC, Capella FC, Garcia JA, Gregory SC. Catastrophic antiphospholipid syndrome in cancer patients: an interaction of clotting, autoimmunity and tumor growth?. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*. 2014 Sep 1;16(9):544-7. 20
14. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Aguiló S, Bucciarelli S, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Asherson RA, Font J. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. In *Seminars in arthritis and rheumatism* 2006 Apr 1 (Vol. 35, No. 5, pp. 322-332). WB Saunders.
15. Bitsadze V, Yakubova F, Khizroeva J, Lazarchuk A, Salnikova P, Vorobev A, Tretyakova M, Degtyareva N, Gri-goreva K, Gashimova N, Kvaratskheliia M. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Jan 4;25(1):668.
16. Sloan EE, McCurdy D. The antiphospholipid syndrome in the pediatric population. *Advances in pediatrics*. 2022 Aug 1;69(1):107-21.
17. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood reviews*. 2017 Nov 1;31(6):406-17.
18. Cousins L, Pericleous C, Khamashta M, Bertolaccini ML, Ioannou Y, Giles I, Rahman A. Antibodies to domain I of β -2-glycoprotein I and IgA antiphospholipid antibodies in patients with 'seronegative' antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015 Jan 1;74(1):317-9.
19. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013 Mar 14;368(11):1033-44.
20. Devreese KM, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, Martinuzzo M, Ortel TL, Pengo V, Rand JH, Tripodi A. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020 Nov 1;18(11):2828-39.
21. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, Berkun Y, Sztajn bok FR, Silva CA, Campos LM, Saad-Magalhaes C. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*. 2008 Nov 1;122(5):e1100-7.
22. Ma J, Song H, Wei M, He Y. Clinical characteristics and thrombosis outcomes of paediatric antiphospholipid syndrome: analysis of 58 patients. *Clinical Rheumatology*. 2018 May;37:1295-303.
23. Dragoni F, Chiarotti F, Rosano G, Simioni P, Tormene D, Mazzucconi MG, Cafolla A, Avvisati G. Thrombophilic screening in young patients (< 40 years) with idiopathic ischemic stroke: a controlled study. *Thrombosis research*. 2011 Feb 1;127(2):85-90.
24. Duran R, Biner B, Demir M, Çeltik C, Karasalihoğlu S. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2005 Jan;11(1):83-8.
25. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OG, Silva GS, de Souza AW, Andrade D. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018 Aug;27(9):1404-14.
26. Mittal P, Quattrocchi G, Tohidi-Esfahani I, Sayar Z, Chandratheva A, Cohen H. Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, and stroke. *International Journal of Stroke*. 2023 Apr;18(4):383-91.
27. Gris JC, Brenner B. Antiphospholipid antibodies: neuropsychiatric presentations. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2013 Nov (Vol. 39, No. 08, pp. 935-942). Thieme Medical Publishers.
28. Mittal P, Quattrocchi G, Tohidi-Esfahani I, Sayar Z, Chandratheva A, Cohen H. Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, and stroke. *International Journal of Stroke*. 2023 Apr;18(4):383-91.
29. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OG, Silva GS, de Souza AW, Andrade D. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018 Aug;27(9):1404-14.
30. Fleetwood T, Cantello R, Comi C. Antiphospholipid syndrome and the neurologist: from pathogenesis to therapy. *Frontiers in neurology*. 2018 Nov 26;9:1001.
31. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009 Sep;18(10):889-93.
32. Cavestro C, Micca G, Molinari F, Bazzan M, Di Pietrantonj C, Aloï R, Pedemonte E, Iannini R, Frigeri MC, Roccatello D. Migraineurs show a high prevalence of antiphospholipid antibodies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011 Jul 1;9(7):1350-4.

33. Shoenfeld Y, Lev S, Blatt I, Blank M, Font J, von Landenberg P, Lev N, Zaech J, Cervera R, Piette JC, Khamashta MA. Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome. *The Journal of Rheumatology*. 2004 Jul 1;31(7):1344-8.
34. Cervera R, Piette J.C., Font, J., Khamashta, M.A., Shoenfeld, Y., Camps, M.T., Jacobsen, S., Lakos, G., Tinca, A., Kontopoulou-Griva, I. and Galeazzi, M., 2002. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 46(4), pp.1019-1027.
35. Carecchio M, Cantello R, Comi C. Revisiting the molecular mechanism of neurological manifestations in antiphospholipid syndrome: beyond vascular damage. *Journal of Immunology Research*. 2014;2014(1):239398.
36. Arnson Y, Shoenfeld Y, Alon E, Amital H. The antiphospholipid syndrome as a neurological disease. In *Seminars in arthritis and rheumatism* 2010 Oct 1 (Vol. 40, No. 2, pp. 97-108). WB Saunders.
37. Stosic M, Ambrus J, Garg N, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Kalman B, Minagar A, Munschauer FE, Galey TM, Hussein S, Bakshi R. MRI characteristics of patients with antiphospholipid syndrome and multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2010 Jan;257:63-71.
38. Rodrigues CE, de Carvalho JF. Clinical, radiologic, and therapeutic analysis of 14 patients with transverse myelitis associated with antiphospholipid syndrome: report of 4 cases and review of the literature. In *Seminars in arthritis and rheumatism* 2011 Feb 1 (Vol. 40, No. 4, pp. 349-357). WB Saunders.
39. Sherer Y, Hassin S, Shoenfeld Y, Levy Y, Livneh A, Ohry A, Langevitz P. Transverse myelitis in patients with antiphospholipid antibodies—the importance of early diagnosis and treatment. *Clinical rheumatology*. 2002 Jun;21:207-10.
40. Iyer A, Elson L, Appleton R, Jacob A. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity*. 2014 May 1;47(3):154-61.
41. Tobin WO, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Longitudinally extensive transverse myelitis. *Current opinion in neurology*. 2014 Jun 1;27(3):279-89.
42. Gris JC, Cyprien F, Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Balducchi JP. Antiphospholipid antibodies are associated with positive screening for common mental disorders in women with previous pregnancy loss. *The NOHA-PSY observational study. The World Journal of Biological Psychiatry*. 2019 Jan 2;20(1):51-63.
43. Gupta S, Zivadinov R, Ramasamy D, Ambrus JL. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) in antiphospholipid antibody syndrome (APLA): the role of centrally acting vasodilators. Case series and review of literature. *Clinical Rheumatology*. 2014 Dec;33:1829-33.
44. Wang Z, Fu Z, Wang J, Cui H, Zhang Z, Zhang B. Moyamoya syndrome with antiphospholipid antibodies: a case report and literature review. *Lupus*. 2014 Oct;23(11):1204-6.
45. Dayama A, Dass J, Mahapatra M, Saxena R. Incidence of antiphospholipid antibodies in patients with immune thrombocytopenia and correlation with treatment with steroids in north Indian population. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017 Sep;23(6):657-62.
46. Morchi GS, Wolfe RR, Kay JD. Antiphospholipid syndrome leading to myocardial infarction in a Fontan patient 17 years after Norwood palliation. *Congenital Heart Disease*. 2009 Jan;4(1):54-8.
47. Morchi GS, Wolfe RR, Kay JD. Antiphospholipid syndrome leading to myocardial infarction in a Fontan patient 17 years after Norwood palliation. *Congenital Heart Disease*. 2009 Jan;4(1):54-8.
48. Hancock HS, Wang M, Gist KM, Gibson E, Miyamoto SD, Mourani PM, Manco-Johnson MJ, Goldenberg NA. Cardiac findings and long-term thromboembolic outcomes following pulmonary embolism in children: a combined retrospective-prospective inception cohort study. *Cardiology in the Young*. 2013 Jun;23(3):344-52.
49. Riccialdelli L, Arnaldi G, Giacchetti G, Pantanetti P, Mantero F. Hypertension due to renal artery occlusion in a patient with antiphospholipid syndrome. *American journal of hypertension*. 2001 Jan 1;14(1):62-5.
50. Go EJ, O'Neil KM. The catastrophic antiphospholipid syndrome in children. *Current Opinion in Rheumatology*. 2017 Sep 1;29(5):516-22.
51. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Gregory S, de Meis E, Rodrigues CE, Aikawa NE, de Carvalho JF, Springer J, Niedzwiecki M, Espinosa G. Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of 45 patients from the "CAPS Registry". *Autoimmunity Reviews*. 2014 Feb 1;13(2):157-62.



Bölüm 32

Romatolojik Hastalıkların Nörolojik Manifestasyonları

32.3. Juvenil Dermatomyozit ve Polimiyozitler

Gülhan OZAN ALTAŞ¹

Ayşenur PAÇ KISAARSLAN²

İDİYOPATİK İNFLAMATUAR MİYOPATİLER

İdiyopatik İnflamatuar Miyopatiler (IIM), proksimalde daha belirgin olan kas güçsüzlüğü ve iskelet kasındaki inflamatuvar değişikliklerle karakterize heterojen bir hastalık grubudur. IIM farklı alt tiplerden oluşur; dermatomyozit, polimiyozit, amiyopatik dermatomyozit ve inklüzyon cisimciği miyoziti.¹ Bazı yazarlar antisentetaz sendromunu da dahil ederken, diğer yazarlar bunları ayrı bir grup olarak kategorize etmiştir.^{2,3} Juvenil dermatomyozit (JDM), IIM 'li tüm çocukların %80'ini oluşturur. Tipik olarak kasları ve cildi etkiler; ancak diğer organ sistemlerini de etkileyebilir.¹

EPİDEMİYOLOJİ

Çeşitli ülkelerde görülme sıklığı açısından farklı rakamlar bildirilmiş olsa da çocuklarda 2-4/1000.000'dur. JDM kızlarda erkeklere oranla 2-5 kat daha fazla görülür. Küçük yaş grubunda kız ve erkeklerde benzer sıklıktadır. Ortalama 7 yaş civarı görülmekle birlikte bir çalışmada hastaların %25 'inin 4 yaşından küçük olduğu görülmüştür.^{4,5}

ETYOPATOGENEZ

Juvenil idiyopatik inflamatuvar miyopatinin (JIIM) patogenezi, genetik ve çevresel faktörler arasında immünolojik, vasküler ve metabolik fonksiyon bozukluklarına yol açan karmaşık bir etkileşimi gösterir. JIIM'in çevresel tetikleyicileri ultraviyole (UV) radyasyonu, çevre kirliliği ve mikrobiyal enfeksiyonları içerebilir.⁶ Bazı insan lökosit antijen (HLA) alellerinin JDM ile ilişkili olduğu raporlar vardır. HLADRB1*0301 alelinin risk faktörü olduğu bulunmuştur. Beyaz ırk için DQA1*0301 ve DQA1*0501 alelleri de ek risk faktörlerdendir.⁷ MHC sınıf I'in aşırı ekspresyonu, kas lifi hasarına yol açan endoplazmik retikulum stresine neden olabilir.⁸ Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) ve interlökin (IL) -1 reseptör antagonistindeki genetik polimorfizmler gibi HLA ile ilişkili olmayan genlerde, JDM patogenezinde saptanmıştır.⁹ Tip 1 IFN yolağındaki disregülasyon da, JDM'nin patogenezinde rol oynar. Tip 1 IFN, doğal öldürücü hücrelerin sitotoksik etkilerini aktive eden, aktive T hücrelerinin hayatta kalmasını sağlayan ve dendritik hücre olgunlaşmasını destekleyen immüno-modülatör bir işleve sahiptir.^{10,11} Etkilenen kastaki

¹ Arş. Gör., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, gulalt2011@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0004-6235-7301

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, aysenurkisaarslan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1800-9922

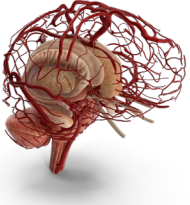
PROGNOZ

Hastalığın prognozu oldukça değişkendir. Hastalık monosiklik, polisiklik veya kronik hastalık şeklinde seyretmektedir. Monosiklik seyir iyi prognozla karakterizedir ve farklı çalışmalarda bildirilmekle birlikte %25-37 arasında seyretmektedir.⁴³ Hastaların yaklaşık %3-30'u polisiklik seyretmektedir. En son çalışmalarda immünsüpresif tedavinin erken başlaması ile mortalite oranı %30' dan %5'in altına inmiştir.¹

KAYNAKLAR

- Clarissa A. Pilkington, Brain Michael Feldman, Wat-hareewan Sontichai (2021). Juvenile Dermatomyositis and Other Inflammatory Muscle Diseases In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L, Fuhlbrigge RC, Mellins ED. (eds) Textbook of pediatric rheumatology Vol:8 Elsevier Health Sciences; Philadelphia
- Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. New England Journal of Medicine. 2015 Apr 30;372(18):1734-47.
- Tanboon J, Uruha A, Stenzel W, Nishino I. Where are we moving in the classification of idiopathic inflammatory myopathies?. Current opinion in neurology. 2020 Oct 1;33(5):590-603.
- Papadopoulou C, McCann LJ. The vasculopathy of juvenile dermatomyositis. Frontiers in pediatrics. 2018 Oct 9;6:284.
- Pachman LM, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Shamiyeh E, Abbott K, Mendez EP, Dyer A, Curdy DM, Vogler L, Reed A, Cawkwell G. History of infection before the onset of juvenile dermatomyositis: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Research Registry. Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2005 Apr 15;53(2):166-72.
- Papadopoulou C, Chew C, Wilkinson MG, McCann L, Wedderburn LR. Juvenile idiopathic inflammatory myositis: an update on pathophysiology and clinical care. Nature Reviews Rheumatology. 2023 Jun;19(6):343-62.
- Mamyrova G, O'Hanlon TP, Monroe JB, Carrick DM, Malley JD, Adams S, Reed AM, Shamim EA, James-Newton L, Miller FW, Rider LG. Immunogenetic risk and protective factors for juvenile dermatomyositis in Caucasians. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2006 Dec;54(12):3979-87.
- Mamyrova G, O'Hanlon TP, Sillers L, Malley K, James-Newton L, Parks CG, Cooper GS, Pandey JP, Miller FW, Rider LG. Cytokine gene polymorphisms as risk and severity factors for juvenile dermatomyositis. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2008 Dec;58(12):3941-50.
- Takaoka A, Yanai H. Interferon signalling network in innate defence. Cellular microbiology. 2006 Jun;8(6):907-22.
- Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. The Lancet. 2008 Jun 28;371(9631):2201-1
- Nagaraju K, Casciola-Rosen L, Lundberg I, Rawat R, Cutting S, Thapliyal R, Chang J, Dwivedi S, Mitsak M, Chen YW, Plotz P. Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune myositis: potential role in muscle fiber damage and dysfunction. Arthritis & Rheumatism. 2005 Jun;52(6):1824-35.
- Papadopoulou C, McCann LJ. The vasculopathy of juvenile dermatomyositis. Frontiers in pediatrics. 2018 Oct 9;6:284.
- Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, Stolp KA, Murray JA, Basford JR. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. In Mayo Clinic Proceedings 2007 Apr 1 (Vol. 82, No. 4, pp. 441-447). Elsevier.
- Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. The Lancet Neurology. 2018 Sep 1;17(9):816-28.
- Ernst FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. In Mayo Clinic Proceedings 2013 Jan 1 (Vol. 88, No. 1, pp. 83-105). Elsevier.
- Ufuk İlgen, Hakan Emmungil (2023). İdiopatik Enflamatuar Miyopatiler. Bünyamin Kısacık, Cemal Bes, Süleyman Serdar Koca, Özgür Kasapçopur. (edi) Klinik Romatoloji Vol: 3 Ema Tıp Kitabevi; İstanbul.
- Okong'o LO, Esser M, Wilmschurst J, Scott C. Characteristics and outcome of children with juvenile dermatomyositis in Cape Town: a cross-sectional study. Pediatric Rheumatology. 2016 Dec;14:1-8.
- Ramanan AV, Sawhney S, Murray KJ. Central nervous system complications in two cases of juvenile onset dermatomyositis. Rheumatology. 2001 Nov 1;40(11):1293-8.
- Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman BM, Lahdenne P, Magnusson B, Nistala K, Ozen S, Pilkington C. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. Annals of the rheumatic diseases. 2017 Feb 1;76(2):329-40.
- Li D, Tansley SL. Juvenile dermatomyositis—clinical phenotypes. Current rheumatology reports. 2019 Dec;21:1-7.
- Tanboon J, Nishino I. Classification of idiopathic inflammatory myopathies: pathology perspectives. Current Opinion in Neurology. 2019 Oct 1;32(5):704-14.
- Schmidt J. Current classification and management of inflammatory myopathies. Journal of neuromuscular diseases. 2018 Jan 1;5(2):109-29.

23. Bohan A. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:344.
24. Bohan A. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:403-7.
25. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, De Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, Singh JA. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Arthritis & rheumatology*. 2017 Dec;69(12):2271-82.
26. Guseinova D, Consolaro A, Trail L, Ferrari C, Pistorio A, Ruperto N, Buoncompagni A, Pilkington C, Mailard S, Oliveira SK, Sztajnbock F. Comparison of clinical features and drug therapies among European and Latin American patients with juvenile dermatomyositis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011 Jan 1;29(1):117-24.
27. Robinson AB, Hoeltzel MF, Wahezi DM, Becker ML, Kessler EA, Schmeling H, Carrasco R, Huber AM, Feldman BM, Reed AM, Juvenile Myositis CARRA Subgroup, for the CARRA Registry Investigators. Clinical characteristics of children with juvenile dermatomyositis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Arthritis care & research*. 2014 Mar;66(3):404-10.
28. Al-Mayouf SM, AlMutairi N, Muzaffer M, Shehata R, Al-Wahadneh A, Abdwani R, Al-Abrawi S, Abu-Shukair M, El-Hababeh Z, Alsonbul A. Phenotypic characteristics and outcome of juvenile dermatomyositis in Arab children. *Rheumatology international*. 2017 Sep;37:1513-7.
29. Paganoni S, Amato A. Electrodiagnostic evaluation of myopathies. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2013 Feb;24(1):193.
30. Senécal JL, Raynauld JP, Troyanov Y. A new classification of adult autoimmune myositis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017 May;69(5):878-84.
31. Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheumatic Disease Clinics*. 2002 Nov 1;28(4):779-98.
32. Shah M, Mamirova G, Targoff IN, Huber AM, Malley JD, Rice MM, Miller FW, Rider LG, with the Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine*. 2013 Jan 1;92(1):25-41.
33. Senator H. Ueber acute polymyositis und neuromyositis. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1893 Sep;19(39):933-6.
34. Park CK, Yoo SJ, Yoo IS, Kim J, Shim SC, Kang SW. Neuromyositis: a rare extramuscular manifestation of dermatomyositis. *Journal of Rheumatic Diseases*. 2019 Jul 1;26(3):211-8.
35. Onder H, GökçemYıldız F, Temucin ÇM. Neuromyositis: Clinical and electrophysiological study of 8 cases. *Journal of Medicine and Medical Science*. 2015;4(7):347-50.
36. Cojocaru IM, Socoliuc GA, Sapira V, Bastian AL, Alexianu M, Moldovan M. Dermatomyositis and polyradiculoneuritis, a rare association. *Rom J Intern Med*. 2011 Jan 1;49:217-.
37. Nguyen TP, Bangert C, Biliciler S, Athar P, Sheikh K. Dermatomyositis-associated sensory neuropathy: a unifying pathogenic hypothesis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2014 Sep 1;16(1):7-11.
38. Nomura M, Watanabe T, Mikami H, Ishikawa H, Yasui K, Yamazaki T, Irie T, Suzuki M, Ono S. Adult dermatomyositis with severe polyneuropathy: does neuromyositis exist?. *Neurological Sciences*. 2010 Jun;31:373-6.
39. Costa IP, Pradebon EP, Campos JV, Melo FS, Tavares FM. Polymyositis associated with lymphocytic arteritis of the central nervous system. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2010;50:90-5.
40. Souza FH, Araújo DB, Vilela VS, Bezerra MC, Simões RS, Bernardo WM, Miossi R, Cunha BM, Shinjo SK. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the treatment of systemic autoimmune myopathies. *Advances in Rheumatology*. 2019 Jul 29;59:6.
41. Joffe MM, Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Hicks JE, Plotz PH, Miller FW. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *The American journal of medicine*. 1993 Apr 1;94(4):379-87.
42. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, Barohn RJ, Feldman BM, Harris-Love MO, Koontz DC, Fertig N. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2013 Feb;65(2):314-24.
43. Rider LG, Lindsley CB, Cassidy JT. Juvenile dermatomyositis. *Textbook of paediatric rheumatology*, 6th edition. Saunders Elsevier. 2010 Oct 15:375-413.



Bölüm 32

Romatolojik Hastalıkların Nörolojik Manifestasyonları

32.4. Çocukluk Çağı Sjögren Sendromu ve Çocukluk Çağı Sistemik ve Lokalize Skleroderma'da Nörolojik Tutulum

Esra ESEN¹

Ayşenur PAÇ KISAARSLAN²

ÇOCUKLUK ÇAĞI SJÖGREN SENDROMU NÖROLOJİK TUTULUMU

Sjögren sendromu (SS), ağız ve göz kuruluğu semptomlarının görüldüğü tükürük ve gözyaşı bezlerinin inflamasyonu ile karakterize kronik, sistemik bir otoimmün hastalıktır.¹ Gözyaşı ve tükürük bezlerinin inflamasyonu sonucu ortaya çıkan patoloji sebebiyle çoğunlukla gözleri ve ağzı tutan kuruluğu ifade etmek için "sicca" terimi kullanılmaktadır. Tükürük ve gözyaşı bezleri gibi glandüler tutulumla birlikte extraglandüler tutulum da görülmektedir. Extraglandüler tutulum; deri, akciğerler, gastrointestinal (GI) sistem, sinir sistemi ve böbrekleri içermektedir.² Sjögren sendromu izole olarak görüldüğünde, herhangi bir bağ doku hastalığı eşlik etmediği durumlarda primer Sjögren sendromu olarak adlandırılır.³ Romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görüldüğünde sekonder Sjögren veya Sjögren-overlap sendromu adı verilmektedir.^{4,5}

SS patogenezinde doğal ve edinsel immün sistemin etkilendiği, T ve B hücrelerin birlikte da-

hil olduğu otoimmün bir cevap vardır. Genetik olarak yatkın bireylerin enfeksiyon gibi çevresel tetikleyici faktörlere maruziyeti ile doğal ve edinsel immün sistemin aktivasyonu gelişmektedir.⁴ Bunun sonucunda otoreaktif B lenfositlerin ve T hücrelerinin aktivasyonu gerçekleşmekte ve hedef dokularda anormal otoantikorlar ve inflamasyon geliştiği düşünülmektedir.² Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) sonucunda SS patogenezinde majör histo-uyumluluk (MHC) lokusunu içeren genetik bir yatkınlık saptanmıştır. SS'li hastalarda tanımlanan polimorfizmler, bağışıklık ile ilişkili insan lökosit antijeni (HLA) sınıf II, interferon regülatör faktör 5 (IRF5), sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 4 (STAT4) ve nükleer faktör (NF)-κB yolağından sinyal protein genleridir.⁶ SS'nin ayırt edici özellikleri arasında ekstrakte edilebilir nükleer antijenleri Ro/SSA ve La/SSB karşı antikorlar anti-Ro ve anti-La otoantikorları bulunmaktadır. Ro ve La'ya karşı otoantikorların primer Sjögren sendromunda patojenik bir rolü olabileceği düşünülmektedir.⁶

Onsekiz yaşından önce başladığında, çocukluk çağı başlangıçlı SS veya juvenil SS olarak ad-

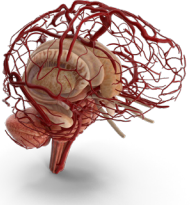
¹ Arş. Gör. Dr. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji BD., mdesraesen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2010-5769

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, aysenurkisaarslan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1800-9922

KAYNAKLAR

1. Basiaga, M. L., Stern, S. M., Mehta, J. J., Edens, C., Randell, R. L., Pomorska, A., Irga-Jaworska, N., Ibarra, M. F., Bracaglia, C., Nicolai, R., Susic, G., Boneparth, A., Srinivasalu, H., Dizon, B., Kamdar, A. A., Goldberg, B., Knupp-Oliveira, S., Antón, J., Mosquera, J. M., Appenzeller, S., Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance and the International Childhood Sjögren Syndrome Workgroup (2021). Childhood Sjögren syndrome: features of an international cohort and application of the 2016 ACR/EULAR classification criteria. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(7), 3144–3155. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa757>
2. Lori Tucker and Coziana Ciurtin, **Sjögren Syndrome and Immunoglobulin-G4 Disease, Textbook of Pediatric Rheumatology** Eighth Edition, 29, 417-426,e3
3. Sözeri B. Sjögren sendromu. Yüksel S, editor. *Pediatric Romatolojide Sistemik Bağ Dokusu Hastalıkları*. 1. Bası. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.74-80.
4. Carsons SE, Patel BC. Sjogren Syndrome. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431049/>
5. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16047. Published 2016 Jul 7.
6. Imgenberg-Kreuz, J., Rasmussen, A., Sivils, K., & Nordmark, G. (2021). Genetics and epigenetics in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(5), 2085–2098. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key330>
7. Zhao, J., Chen, Q., Zhu, Y. *et al.* Nephrological disorders and neurological involvement in pediatric primary Sjogren syndrome:a case report and review of literature. *Pediatr Rheumatol* 18, 39 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00431-y>****
8. Shiboski, C. H., Shiboski, S. C., Seror, R., Criswell, L. A., Labetoulle, M., Lietman, T. M., Rasmussen, A., Scofield, H., Vitali, C., Bowman, S. J., Mariette, X., & International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group (2017). 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 69(1), 35–45. <https://doi.org/10.1002/art.39859>
9. Carvajal Alegria G, Guellec D, Mariette X on behalf of the Assessment of Systemic Signs and Evolution in Sjögren's Syndrome (ASSESS) group, *et al*, Epidemiology of neurological manifestations in Sjögren's syndrome: data from the French ASSESS Cohort, *RMD Open* 2016;2:e000179. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000179
10. Delalande, Sophie; de Seze, Jérôme; Fauchais, Anne-Laure; Hachulla, Eric; Stojkovic, Tanya; Ferriby, Didier; Dubucquoi, Sylvain; Pruvo, Jean-Pierre; Vermersch, Patrick; Hatron, Pierre-Yves. Neurologic Manifestations in Primary Sjögren Syndrome: A Study of 82 Patients. *Medicine* 83(5):p 280-291, September 2004. | DOI: 10.1097/01.md.0000141099.53742.16
11. Konak, Hatice Ecem; Gök, Kevser; Armağan, Berkan; Güven, Serdar Can1; Atalar, Ebru; Apaydın, Hakan; Maraş, Yüksel; Erten, Şükran. Neurological Involvement in Patients with Primary Sjögren's Syndrome: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Annals of Indian Academy of Neurology* 26(4):p 424-430, Jul–Aug 2023. | DOI: 10.4103/aian.aian_138_23
12. Price, E. J., Benjamin, S., Bombardieri, M., Bowman, S., Carty, S., Ciurtin, C., Crampton, B., Dawson, A., Fisher, B. A., Giles, I., Glennon, P., Gupta, M., Hackett, K. L., Larkin, G., Ng, W.-F., Ramanan, A. V., Rassam, S., Rauz, S., Smith, G., ... Walsh, S. B. (2024). British Society for Rheumatology guideline on management of adult and juvenile onset Sjögren disease. *Rheumatology (Oxford, England)*, Article keae152. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae152>
13. Yokogawa, N., Lieberman, S. M., Sherry, D. D., & Vivino, F. B. (2016). Features of childhood Sjögren's syndrome in comparison to adult Sjögren's syndrome: considerations in establishing child-specific diagnostic criteria. *Clinical and experimental rheumatology*, 34(2), 343–351
14. Gong, Y., Liu, H., Li, G., Zhang, T., Li, Y., Guan, W., Zeng, Q., Lv, Q., Zhang, X., Yao, W., Shi, Y., Xu, H., & Sun, L. (2023). Childhood-onset primary Sjögren's syndrome in a tertiary center in China: clinical features and outcome. *Pediatric rheumatology online journal*, 21(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00779-3>
15. Leone MC, Alunno A, Cafaro G, et al. The clinical spectrum of primary Sjögren's syndrome: beyond exocrine glands. *Reumatismo*. 2017;69(3):93-100.
16. Perzyńska-Mazan, J., Maślińska, M., & Gasik, R. (2018). Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Reumatologia*, 56(2), 99–105. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.75521>
17. McCoy, S. S., & Baer, A. N. (2017). Neurological Complications of Sjögren's Syndrome: Diagnosis and Management. *Current treatment options in rheumatology*, 3(4), 275–288. <https://doi.org/10.1007/s40674-017-0076-9>
18. Barsottini, O. G. P., Moraes, M. P. M., Fraiman, P. H. A., Marussi, V. H. R., Souza, A. W. S., Braga Neto, P., & Spitz, M. (2023). Sjogren's syndrome: a neurological perspective. *Síndrome de Sjogren: uma perspectiva neurológica. Arquivos de neuro-psiquiatria*, 81(12), 1077–1083. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777105>
19. Gmuca S, Lieberman SM, Mehta J. Pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder and Sjogren Syndrome: more common than previously thought? *J Rheumatol*. 2017;44(6):959–960.
20. Park JH, Hwang J, Min JH, et al. Presence of anti-Ro/SSA antibody may be associated with anti-aquaporin-4 antibody positivity in neuromyelitis optic spectrum disorder. *J Neurol Sci*. 2015;348:132–135.
21. Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Bombardieri, S., Bootsma, H., De Vita, S., Dörner, T., Fisher, B. A., Gottenberg, J. E., Hernandez-Molina, G., Kocher, A., Kostov, B., Kruize, A. A., Mandl, T., Ng, W. F., Retamozo, S., Seror, R., Shoenfeld, Y., Sisó-Almirall, A., Tzioufas, A. G., Vitali, C., ... EULAR-Sjögren Syndrome Task Force

- Group (2020). EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(1), 3–18. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114>
22. Wakasugi D, Kato T, Gono T, Ito E, Nodera H, Kawaguchi Y, et al. Extreme efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe burning pain in a patient with small fiber neuropathy associated with primary Sjogren's syndrome. *Modern Rheumatol/Jpn Rheumat Assoc.* 2009;19(4):437–40. 10.1007/s10165-009-0180-2
 23. Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjogren's syndrome. *J Neurol Sci.* 2009;279(1-2):57–61. 10.1016/j.jns.2008.12.018.
 24. Yıldız M, Adroviç A, Kasapçopur Ö. Juvenil skleroderma: Patogenez, klinik bulgular ve tedavi. Sözeri B, editör. Çocukluk Çağında Her Yönlü Otoimmün Romatizmal Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.77-84).
 25. Kathryn S. Torok and Anne M. Stevens, **Juvenile Systemic Sclerosis**, Textbook of Pediatric Rheumatology, Eighth Edition 27, 377–401.e8
 26. Stevens, A. M., Torok, K. S., Li, S. C., Taber, S. F., Lu, T. T., & Zulian, F. (2019). Immunopathogenesis of Juvenile Systemic Sclerosis. *Frontiers in immunology*, 10, 1352. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01352>
 27. Sobolewski, P., Maślińska, M., Wiczorek, M., Łagun, Z., Malewska, A., Roszkiewicz, M., Nitskovich, R., Szymańska, E., & Walecka, I. (2019). Systemic sclerosis - multidisciplinary disease: clinical features and treatment. *Reumatologia*, 57(4), 221–233. <https://doi.org/10.5114/reum.2019.87619>
 28. Martini, G., Foeldvari, I., Russo, R., Cuttica, R., Eberhard, A., Ravelli, A., Lehman, T. J., de Oliveira, S. K., Susic, G., Lyskina, G., Nemcova, D., Sundel, R., Falcini, F., Girschick, H., Lotito, A. P., Buoncompagni, A., Sz-tajn bok, F., Al-Mayouf, S. M., Orbán, I., Ferri, C., ... Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (2006). Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis and rheumatism*, 54(12), 3971–3978. <https://doi.org/10.1002/art.22207>
 29. Rongioletti F, Ferreli C, Atzori L, Bottoni U, Soda G. Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. *G Ital Dermatol Venereol.*2018;153(2):208-215.
 30. Kızıldağ Z, Ünsal ŞE. Juvenil lokalize skleroderma. Yüksel S, editör. *Pediyatrik Romatolojide Sistemik Bağ Dokusu Hastalıkları*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.57-64.
 31. Suzanne C. Li and Elena Pope, **Localized Scleroderma and Eosinophilic Fasciitis**, *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Eighth Edition, 28, 402-416.e6
 32. Amaral, T. N., Marques Neto, J. F., Lapa, A. T., Peres, F. A., Guirau, C. R., & Appenzeller, S. (2012). Neurologic involvement in scleroderma en coup de sabre. *Autoimmune diseases*, 2012, 719685. <https://doi.org/10.1155/2012/719685>.



Bölüm 32

Romatolojik Hastalıkların Nörolojik Manifestasyonları

32.5. Vaskülitlerin nörolojik manifestasyonları

Sema Nur TAŞKIN¹

Ayşenur PAÇ KISAARSLAN²

GİRİŞ

Vaskülit, çok çeşitli semptomlara ve komplikasyonlara yol açabilen damar duvarlarının inflamasyonudur. Primer olarak damar duvar inflamasyonu sonucu gelişebilir veya diğer hastalıklara sekonder olarak da ortaya çıkabilir. Klinik semptomlar çok çeşitlidir. Çeşitli vaskülitik sendromlar hem patolojik inflamasyonun türü hem de ağırlıklı olarak tutulan damarların türü ve yeri ile tanımlanır. Vaskülitin dikkate değer bir yönü, sinir sistemini etkileme potansiyelidir. Vaskülitteki inflamasyon, kan damar duvarlarına zarar vererek kan akışının azalmasına ve beyin gibi kritik bölgelerde damar tıkanıklığına yol açabilir. Normal kan dolaşımındaki bu bozulma, nörolojik semptomlara katkıda bulunan iskemik olaylara veya kanamalara neden olabilir.^{1,2}

Yetişkin hastalar için vaskülitlerin sınıflandırılması, 1990 yılında Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından yapılmıştır. 1994 yılında, vaskülitlerin isimlendirmesi için bir sistem geliştirmek amacıyla Chapel Hill'de uluslararası Chapel Hill Konsensus Konferansı (CHCC) düzenlenmiş, 2012 yılında burada yapılan isimlendirmeler güncellenmiştir (Tablo 1).^{3,4} Çocuklar için ise vaskülitlerin sınıflandırılması 2006 yılında Avrupa Romatoloji Birliği/ Avrupa Pediatrik Romatoloji Birliği (EULAR/PReS) tarafından yapılmış, 2008 yılında Ankara sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir.^{5,6} CHCC kriterleri çocuklarda da kabul görmüş olup, Ankara-2008 kriterleri ile birlikte kullanılmaktadır.

¹ Uzm. Dr., Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, sntistanbul@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3400-1514

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, aysenurkisaarslan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1800-9922

ve MRA, birinci ve ikinci derece serebral arterlerin mükemmel görüntülerini sağlayarak büyük damar hastalığı olan çoğu çocukta arteriyopatiyi doğrulayabilir ve sıklıkla karakterize edebilir. Noninvaziv vasküler görüntüleme, takip veya yüksek nüks riski olan olgular için de tercih edilir.^{126,137-139} Vasküler inflamasyonun histolojik kanıtı, küçük damar vaskülitinde tanısız altın standarttır. MRG'de leptomeningeal kontrastlanma hastalığı ve aynı zamanda biyopsi için uygun bölgenin göstergesidir. Beyin biyopsileri yeterli boyutta (1 x 1 x 2 cm³) olmalı, tüm katmanları (meninks, gri ve beyaz madde) ve elektron mikroskobu için hızlı dondurulmuş bir bölümü içermelidir. Biyopsi tedavinin başlangıcından sonraki 2 hafta içinde alınmalıdır çünkü uzun süreli ve yüksek dozda immünsüpresif tedavi vaskülitte özgü histolojik bulguları bozabilir ve ameliyat sonrası yara iyileşmesini bozabilir.¹⁴⁰

Tedavide steroid, diğer immün süpresif ilaçlar, antikoagülanlar, antikonvülzanlar kullanılabilir. Anjiyografi pozitif progresif ve küçük damar tutulumlu PSSSV'lerde vaskülitte yönelik genellikle ilk 6 ay boyunca indüksiyon tedavisi olarak steroid ve intravenöz siklofosfamid kombinasyonu kullanılır ve sonrasında en az 18 ay boyunca idame (steroid, MMF veya azatioprin) tedavi planlanır. Ayrıca ritüksimab kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edildiği de bildirilmiştir.¹⁴¹⁻¹⁴³ Anjiyografi pozitif fakat progresif olmayan hastalarda hafif seyir olduğunda antikoagülan ve kısa süreli steroid tedavisinin yeterli olabileceğini bildiren yayınlar da mevcuttur.¹²⁶

Primer santral sinir sistemi vaskülitinin nörolojik bulguları olguların yaklaşık üçte birinde sekelsiz iyileşir ve olguların yaklaşık üçte ikilik kısmında farklı derecede sekel gelişmektedir. MRG'de multifokal ve bilateral lezyonlar, anjiyografide bilateral veya distal damarlarda stenoz, nörokognitif disfonksiyon, tanı sırasında baş ağrısı progresif hastalık formu için risk faktörleri arasındadır.¹²⁶ (126).

Sonuç olarak vaskülitlerin nörolojik tutulumunun yönetiminde romatologlar, nörologlar, radyologlar ve tutulumlara göre diğer uzmanlık alanlarını içeren disiplinli bir yaklaşım gereklidir. Nörolojik semptomların erken tanınması ve immünsüpresif tedavilerin derhal başlatılması, geri dönüşü olmayan hasarın önlenmesi ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesi için hayati önem taşımaktadır. Ayrıca, uzun vadeli izlemenin önemi de göz ardı edilemez. Nörolojik olarak etkilenmiş vaskülit olguları, hastalık aktivitesi ve sinir sistemi üzerindeki etkisi açısından sürekli değerlendirilmeye ihtiyaç duyar. Bu çabalar, komplikasyonları en aza indirmeyi ve etkilenen bireylerin yaşam kalitesini optimize etmeyi amaçlar.

KAYNAKLAR

1. Cabral DA, Ozen S, Morishita KA. Vasculitis and its classification. In: Textbook of Pediatric Rheumatology, 8th ed, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al (Eds), Elsevier, 2021. p.448-451.
2. Schnabel A, Hedrich CM. Childhood Vasculitis. *Front Pediatr*. 2019;6:421. Published 2019 Jan 10. doi:10.3389/fped.2018.00421
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. doi:10.1002/art.37715
4. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1135-1136. doi:10.1002/art.1780330812
5. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):936-941. doi:10.1136/ard.2005.046300
6. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):798-806. doi:10.1136/ard.2009.116657
7. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. Pediatric Rheumatology Database Research Group. *J Rheumatol*. 1996;23(11):1968-1974.
8. Ozen S. Problems in classifying vasculitis in children. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(9):1214-1218. doi:10.1007/s00467-005-1911-z
9. Baldursson O, Steinsson K, Björnsson J, Lie JT. Giant cell arteritis in Iceland. An epidemiologic and histopathologic analysis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(7):1007-

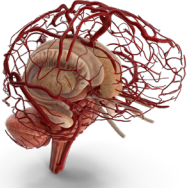
1012. doi:10.1002/art.1780370705
10. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(12):995-1003. doi:10.1111/jpc.12403
 11. Ozen S, Bakaloglu A, Dusunsel R, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol*. 2007;26(2):196-200. doi:10.1007/s10067-006-0266-6
 12. Brogan PA, Eleftheriou D. Paediatric vasculitis. In: Watts RA, Conaghan PG, Denton C, Foster H, Isaacs J, Müller-Ladner U eds. *Oxford Textbook of Rheumatology*. 4th ed. New York: Oxford University. 2013. p.1141-52.
 13. Brogan P, Bagga A. Leukocytoclastic Vasculitis: Henoch-Schönlein Purpura and Hypersensitivity Vasculitis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 8th ed, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al (Eds), Elsevier, 2021. p.452-461.
 14. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*. 2002;360(9341):1197-1202. doi:10.1016/S0140-6736(02)11279-7
 15. González-Gay MA, García-Porrúa C. Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27(4):729-749. doi:10.1016/s0889-857x(05)70232-5
 16. López-Mejías R, Castañeda S, Genre F, et al. Genetics of immunoglobulin-A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): An updated review. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):301-315. doi:10.1016/j.autrev.2017.11.024
 17. Levinsky RJ, Barratt TM. IgA immune complexes in Henoch-Schönlein purpura. *Lancet*. 1979;2(8152):1100-1103. doi:10.1016/s0140-6736(79)92505-4
 18. Yıldırım S, Ergüven M. Primer küçük damar vaskülitleri: İmmün kompleks ilişkili küçük damar vaskülitleri: IgA vaskülit (Henoch-Schönlein purpurası). Ergüven M, editör. *Çocukluk Çağı Vaskülitleri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.44-51.
 19. Paolini S, Ciappetta P, Piattella MC, Domenicucci M. Henoch-Schönlein syndrome and cerebellar hemorrhage: report of an adolescent case and literature review. *Surg Neurol*. 2003;60(4):339-342. doi:10.1016/s0090-3019(03)00166-6
 20. Goraya JS, Jayashree M, Ghosh D, Singh S, Singhi SC, Kumar L. Guillain-Barré syndrome in a child with Henoch-Schönlein Purpura. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(4):310-312. doi:10.1080/030097498442451
 21. A. Bulun, R. Topaloglu, A. Duzova, et al., Ataxia and peripheral neuropathy: rare manifestations in Henoch-Schönlein purpura, *Pediatr. Nephrol*. 16 (2001) 1139-1141.
 22. Garzoni L, Vanoni F, Rizzi M, et al. Nervous system dysfunction in Henoch-Schönlein syndrome: systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1524-1529. doi:10.1093/rheumatology/kep282
 23. Liu A, Zhang H. Detection of antiphospholipid antibody in children with Henoch-Schönlein purpura and central nervous system involvement. *Pediatr Neurol*. 2012;47(3):167-170. doi:10.1016/j.pediatr-neurol.2012.05.024
 24. Hamano H, Matsushige T, Inoue H, et al. A case of acute encephalopathy with residual neurological sequelae induced by immunoglobulin A vasculitis. *J Clin Neurosci*. 2019;67:270-271. doi:10.1016/j.jocn.2019.05.061
 25. Chen TH. Childhood Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Clinicoradiological Characteristics, Managements, and Outcome. *Front Pediatr*. 2020;8:585. Published 2020 Sep 11. doi:10.3389/fped.2020.00585
 26. Pacheva IH, Ivanov IS, Stefanova K, et al. Central Nervous System Involvement in Henoch-Schönlein Purpura in Children and Adolescents. *Case Rep Pediatr*. 2017;2017:5483543. doi:10.1155/2017/5483543
 27. Lava SA, Peeters GG, Bianchetti MG, Goeggel Simonetti B, Simonetti GD, Milani GP. Posterior reversible encephalopathy syndrome in Henoch-Schönlein purpura. *Rheumatol Int*. 2017;37(3):461-463. doi:10.1007/s00296-016-3577-1
 28. Tabel Y. Henoch Schönlein Purpurası (IgA Vaskülit) ve Diğer Lökositoklastik Vaskülitler. In: Poyrazoğlu M.H, Sözeri B. *Çocuk Romatoloji*. Ankara, Güneş Medical Book store, 2018.p.195-201
 29. Son M.B, Sundel R.P. Kawasaki Disease. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 8th ed, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al (Eds), Elsevier, 2021. p.467-483.
 30. Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):391-405. doi:10.1038/s41584-020-0426-0
 31. Wittkowski H, Hirono K, Ichida F, et al. Acute Kawasaki disease is associated with reverse regulation of soluble receptor for advance glycation end products and its proinflammatory ligand S100A12. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):4174-4181. doi:10.1002/art.23042
 32. Liu X, Zhou K, Hua Y, et al. Neurological involvement in Kawasaki disease: a retrospective study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):61. Published 2020 Jul 14. doi:10.1186/s12969-020-00452-7
 33. Tabarki B, Mahdhaoui A, Selmi H, Yacoub M, Essoussi AS. Kawasaki disease with predominant central nervous system involvement. *Pediatr Neurol*. 2001;25(3):239-241. doi:10.1016/s0887-8994(01)00290-9
 34. Sabatier I, Chabrier S, Brun A, et al. Stroke by carotid artery complete occlusion in Kawasaki disease: case report and review of literature. *Pediatr Neurol*. 2013;49(6):469-473. doi:10.1016/j.pediatr-neurol.2013.08.011
 35. Yeom JS, Cho JY, Woo HO. Understanding the importance of cerebrovascular involvement in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2019;62(9):334-339. doi:10.3345/kjp.2019.00143
 36. Yüksel S, Evrengül H. Poliarteritis Nodosa ve Kütanöz Poliarteritis Nodosa. In: Poyrazoğlu M.H, Sözeri B. *Çocuk Romatoloji*. Ankara, Güneş Medical Book store, 2018.p.203-213
 37. Ozen S, Anton J, Arisoy N, et al. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr*. 2004;145(4):517-522. doi:10.1016/j.jpeds.2004.06.046

38. Watts R.A., Scott D.G.I. **Epidemiology of vasculitis, in: Ball G.V., Bridges S.L. (Eds.), Vasculitis, second ed., Oxford University Press, Oxford, 2008, pp. 7–21.**
39. Eleftheriou D, Ozen S. Polyarteritis Nodosa. In: Textbook of Pediatric Rheumatology, 8th ed, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al (Eds), Elsevier, 2021. p.462-466.
40. Shimojima Y, Ishii W, Kishida D, Fukushima K, Ikeda SI. Imbalanced expression of dysfunctional regulatory T cells and T-helper cells relates to immunopathogenesis in polyarteritis nodosa. *Mod Rheumatol*. 2017;27(1):102-109. doi:10.3109/14397595.2016.1172999
41. Guillemin L, Lhote F, Amouroux J, Gherardi R, Callard P, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis Nodosa Group. *Br J Rheumatol*. 1996;35(10):958-964. doi:10.1093/rheumatology/35.10.958
42. Fink CW. The role of the streptococcus in poststreptococcal reactive arthritis and childhood polyarteritis nodosa. *J Rheumatol Suppl*. 1991;29:14-20.
43. Balci-Peynircioğlu B, Kaya-Akça Ü, Arıcı ZS, et al. Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1372-1380. doi:10.1093/rheumatology/kez410
44. Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(9):1641-1652. doi:10.1007/s00467-009-1336-1
45. Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, et al. Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2476-2485. doi:10.1002/art.38024
46. Kasap Cuceoglu M, Sener S, Batu ED, et al. Systematic review of childhood-onset polyarteritis nodosa and DADA2. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(3):559-564. doi:10.1016/j.semarthrit.2021.04.009
47. Sönmez HE, Armağan B, Ayan G, et al. Polyarteritis nodosa: lessons from 25 years of experience. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 117(2):52-56.
48. Erden A, Batu ED, Sönmez HE, et al. Comparing polyarteritis nodosa in children and adults: a single center study. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(8):1016-1022. doi:10.1111/1756-185X.13120
49. Iudici M, Quartier P, Pagnoux C, et al. Childhood-versus Adult-Onset Polyarteritis Nodosa Results from the French Vasculitis Study Group Registry. *Autoimmun Rev*. 2018;17(10):984-989. doi:10.1016/j.autrev.2018.08.001
50. Guirola R, Hunter JV, Perez M, Muscal E. Childhood polyarteritis nodosa presenting with central nervous system manifestations and the posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Child Neurol*. 2014;29(1):103-107. doi:10.1177/0883073812465339
51. Falcini F, La Torre F, Vittadello F, et al. Clinical overview and outcome in a cohort of children with polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3 Suppl 82):S134-S137.
52. de Boysson H, Guillemin L. Polyarteritis Nodosa Neurologic Manifestations. *Neurol Clin*. 2019;37(2):345-357. doi:10.1016/j.ncl.2019.01.007
53. Demir S, Bilginer Y. Primer-orta damar vaskülitleri: Poliarteritis nodoza ve adenosin deaminaz- 2 eksikliği. Ergüven M, editör. Çocukluk Çağı Vaskülitleri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.21-6.
54. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol*. 2018;38(5):569-578. doi:10.1007/s10875-018-0525-8
55. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med*. 2014;370(10):921-931. doi:10.1056/NEJMoa1307362
56. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med*. 2014;370(10):911-920. doi:10.1056/NEJMoa1307361
57. Van Montfrans JM, Hartman EA, Braun KP, et al. Phenotypic variability in patients with ADA2 deficiency due to identical homozygous R169Q mutations. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):902-910. doi:10.1093/rheumatology/kev439
58. Belot A, Wassmer E, Twilt M, et al. Mutations in CECR1 associated with a neutrophil signature in peripheral blood. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:44. Published 2014 Sep 24. doi:10.1186/1546-0096-12-44
59. Batu ED, Karadag O, Taskiran EZ, et al. A Case Series of Adenosine Deaminase 2-deficient Patients Emphasizing Treatment and Genotype-phenotype Correlations. *J Rheumatol*. 2015;42(8):1532-1534. doi:10.3899/jrheum.150024
60. Uettwiller F, Sarabay G, Rodero MP, et al. ADA2 deficiency: case report of a new phenotype and novel mutation in two sisters. *RMD Open*. 2016;2(1):e000236. Published 2016 May 16. doi:10.1136/rmdopen-2015-000236
61. de Graeff N, Groot N, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative [published correction appears in Rheumatology (Oxford). 2020 Apr 1;59(4):919. doi: 10.1093/rheumatology/keaa057]. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(4):656-671. doi:10.1093/rheumatology/key322
62. Conticini E, Sota J, Falsetti P, et al. Biologic drugs in the treatment of polyarteritis nodosa and deficit of adenosine deaminase 2: A narrative review. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102784. doi:10.1016/j.autrev.2021.102784
63. Mathew AJ, Goel R, Kumar S, Danda D. Childhood-onset Takayasu arteritis: an update. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(2):116-126. doi:10.1111/1756-185X.12718
64. Aeschlimann FA, Barra L, Alsolaimani R, et al. Presentation and Disease Course of Childhood-Onset Versus Adult-Onset Takayasu Arteritis [published correction appears in Arthritis Rheumatol. 2020 Jun;72(6):1035. doi: 10.1002/art.41292]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(2):315-323. doi:10.1002/art.40690
65. Goel R, Sathish Kumar T, Danda D. Childhood-Onset Takayasu Arteritis (c-TA): Current and Future Drug

- Therapy. *Paediatr Drugs*. 2019;21(2):81-93. doi:10.1007/s40272-019-00327-9
66. Sahin S, Hopurcuoglu D, Bektas S, et al. Childhood-onset Takayasu arteritis: A 15-year experience from a tertiary referral center. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(1):132-139. doi:10.1111/1756-185X.13425
 67. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):919-929. doi:10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004
 68. Di Santo M, Stelmaszewski EV, Villa A. Takayasu arteritis in paediatrics. *Cardiol Young*. 2018;28(3):354-361. doi:10.1017/S1047951117001998
 69. Numano F. Vasa vasorum, vasculitis and atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2000;75 Suppl 1:S1-S19. doi:10.1016/s0167-5273(00)00196-0
 70. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochov G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev*. 2011;11(1):61-67. doi:10.1016/j.autrev.2011.08.001
 71. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(5):545-548. doi:10.1093/rheumatology/kei266
 72. Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(10):1806-1814. doi:10.1093/rheumatology/keq167
 73. Clemente G, Hilário MO, Len C, et al. Brazilian multicenter study of 71 patients with juvenile-onset Takayasu's arteritis: clinical and angiographic features. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56(2):145-151. doi:10.1016/j.rbre.2016.01.004
 74. Goel R, Kumar TS, Danda D, et al. Childhood-onset Takayasu arteritis -- experience from a tertiary care center in South India. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1183-1189. doi:10.3899/jrheum.131117
 75. Szugye HS, Zeft AS, Spalding SJ. Takayasu Arteritis in the pediatric population: a contemporary United States-based single center cohort. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:21. Published 2014 Jun 4. doi:10.1186/1546-0096-12-21
 76. Eleftheriou D, Varnier G, Dolezalova P, McMahon AM, Al-Obaidei M, Brogan PA. Takayasu arteritis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the United Kingdom. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):36. Published 2015 Feb 25. doi:10.1186/s13075-015-0545-1
 77. Misra DP, Aggarwal A, Lawrence A, Agarwal V, Misra R. Pediatric-onset Takayasu's arteritis: clinical features and short-term outcome. *Rheumatol Int*. 2015;35(10):1701-1706. doi:10.1007/s00296-015-3272-7
 78. Fan L, Zhang H, Cai J, et al. Clinical course and prognostic factors of childhood Takayasu's arteritis: over 15-year comprehensive analysis of 101 patients [published correction appears in *Arthritis Res Ther*. 2019 Feb 14;21(1):55. doi: 10.1186/s13075-019-1844-8]. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):31. Published 2019 Jan 22. doi:10.1186/s13075-018-1790-x
 79. Aeschlimann FA, Eng SWM, Sheikh S, et al. Childhood Takayasu arteritis: disease course and response to therapy. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):255. Published 2017 Nov 22. doi:10.1186/s13075-017-1452-4
 80. Porter A, Youngstein T, Tombetti E, Mason JC. Biologic therapy in supra-aortic Takayasu arteritis can improve symptoms of cerebral ischaemia without surgical intervention. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 3):ii-i28-iii32. doi:10.1093/rheumatology/kez616
 81. Bolek EC, Kaya Akca U, Sari A, et al. Is Takayasu's arteritis more severe in children?. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 129(2):32-38. doi:10.55563/clinexprheumatol/kr357t
 82. Dai Y, Zhong Y, Jian B, et al. Bridging Therapy for Acute Stroke as the Initial Manifestation of Takayasu Arteritis: A Case Report and Review of Literature. *Front Immunol*. 2021;12:630619. Published 2021 Apr 30. doi:10.3389/fimmu.2021.630619
 83. Sönmez HE, Demir F, Özdel S, et al. Neuroimaging of Children With Takayasu Arteritis. *J Child Neurol*. 2021;36(8):642-647. doi:10.1177/0883073821991287
 84. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J*. 1977;93(1):94-103. doi:10.1016/s0002-8703(77)80178-6
 85. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Chatziioannou SN, Kitas G. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42(4):401-412. doi:10.1016/j.semarthrit.2012.07.005
 86. Sacri AS, Chambaraud T, Ranchin B, et al. Clinical characteristics and outcomes of childhood-onset ANCA-associated vasculitis: a French nationwide study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 Suppl 1:i104-i112. doi:10.1093/ndt/gfv011
 87. Cabral DA, Canter DL, Muscal E, et al. Comparing Presenting Clinical Features in 48 Children With Microscopic Polyangiitis to 183 Children Who Have Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): An ARChiVe Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(10):2514-2526. doi:10.1002/art.39729
 88. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):463-473. doi:10.1038/nrrheum.2014.103
 89. Kiene M, Csernok E, Müller A, Metzler C, Trabandt A, Gross WL. Elevated interleukin-4 and interleukin-13 production by T cell lines from patients with Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001;44(2):469-473. doi:10.1002/1529-0131(200102)44:2<469::AID-ANR66>3.0.CO;2-0
 90. Morishita KA, Moorthy LN, Lubieniecka JM, et al. Early Outcomes in Children With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(7):1470-1479. doi:10.1002/art.40112
 91. Hirano D, Ishikawa T, Inaba A, et al. Epidemiology and clinical features of childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a clinicopathological analysis. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(8):1425-1433. doi:10.1007/s00467-019-04228-4

92. Özçelik G, Sönmez HE, Şahin S, et al. Clinical and histopathological prognostic factors affecting the renal outcomes in childhood ANCA-associated vasculitis. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(5):847-854. doi:10.1007/s00467-018-4162-5
93. Wang JC, Leader BA, Crane RA, Koch BL, Smith MM, Ishman SL. Granulomatosis with polyangiitis presenting as facial nerve palsy in a teenager. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;107:160-163. doi:10.1016/j.ijporl.2018.02.009
94. Higuera-Ortiz V, Reynoso A, Ruiz N, Delgado-Hernández RD, Gómez-Garza G, Flores-Suárez LF. Pachymeningitis in granulomatosis with polyangiitis: case series with earlier onset in younger patients and literature review. *Clin Rheumatol.* 2017;36(4):919-924. doi:10.1007/s10067-016-3520-6
95. Kara O, Demirel F, Acar BC, Cakar N. Wegener granulomatosis as an uncommon cause of panhypopituitarism in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(9-10):959-962. doi:10.1515/jpem-2013-0033
96. Gendelman S, Zeff A, Spalding SJ. Childhood-onset eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome): a contemporary single-center cohort. *J Rheumatol.* 2013;40(6):929-935. doi:10.3899/jrheum.120808
97. Eleftheriou D, Gale H, Pilkington C, Fenton M, Sebire NJ, Brogan PA. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(7):1263-1272. doi:10.1093/rheumatology/kew029
98. Fina A, Dubus JC, Tran A, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in children: Data from the French RespiRare® cohort. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(12):1640-1650. doi:10.1002/ppul.24089
99. De Luna G, Terrier B, Kaminsky P, et al. Central nervous system involvement of granulomatosis with polyangiitis: clinical-radiological presentation distinguishes different outcomes. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):424-432. doi:10.1093/rheumatology/keu336
100. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol.* 1998;25(12):2445-2449.
101. Sarica R, Azizlerli G, Köse A, Dişçi R, Ovül C, Kural Z. Juvenile Behçet's disease among 1784 Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol.* 1996;35(2):109-111. doi:10.1111/j.1365-4362.1996.tb03272.x
102. Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):958-964. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208491
103. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(9):1175-1183. doi:10.1136/bjo.87.9.1175
104. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2009;60(9):2633-2643. doi:10.1002/art.24763
105. Gul A, Ohno S. HLA-B*51 and Behçet Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012;20(1):37-43. doi:10.3109/09273948.2011.634978
106. Gallizzi R, Pidone C, Cantarini L, et al. A national cohort study on pediatric Behçet's disease: cross-sectional data from an Italian registry [published correction appears in *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018 Apr 23;16(1):29. doi: 10.1186/s12969-018-0241-1]. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15(1):84. Published 2017 Dec 21. doi:10.1186/s12969-017-0213-x
107. Uluduz D, Kürtüncü M, Yapıcı Z, et al. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. *Neurology.* 2011;77(21):1900-1905. doi:10.1212/WNL.0b013e318238edeb
108. Koné-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr.* 1998;132(4):721-725. doi:10.1016/s0022-3476(98)70368-3
109. Fujikawa S, Suemitsu T. Behçet disease in children: a nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr Jpn.* 1997;39(2):285-289. doi:10.1111/j.1442-200x.1997.tb03601.x
110. Koné-Paut I, Darce-Bello M, Shahram F, et al. Registries in rheumatological and musculoskeletal conditions. Paediatric Behçet's disease: an international cohort study of 110 patients. One-year follow-up data. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(1):184-188. doi:10.1093/rheumatology/keq324
111. O'Duffy JD, Goldstein NP. Neurologic involvement in seven patients with Behçet's disease. *Am J Med.* 1976;61(2):170-178. doi:10.1016/0002-9343(76)90166-2
112. Mora P, Menozzi C, Orsoni JG, Rubino P, Ruffini L, Carta A. Neuro-Behçet's disease in childhood: a focus on the neuro-ophthalmological features. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:18. Published 2013 Jan 29. doi:10.1186/1750-1172-8-18
113. Demir S, Acari C, Basaran O, et al. Paediatric Behçet's disease with sinus venous thrombosis: experience from three centres in Turkey. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 121(6):147-151.
114. Uygunoğlu U, Siva A. Behçet's Syndrome and Nervous System Involvement. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(7):35. Published 2018 May 23. doi:10.1007/s11910-018-0843-5
115. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):808-818. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225
116. D.G. Cogan, Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms, *Arch. Ophthalmol.* 33 (1945) 144-149.
117. Kasapçopur O, Ashraf M, Caliskan S, et al. Cogan's syndrome: a rare vasculitis in childhood. *J Rheumatol.* 2000;27(7):1824-1825.

118. Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CL. Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(4):483-488. doi:10.4065/81.4.483
119. Vollertsen RS, McDonald TJ, Younge BR, Banks PM, Stanson AW, Ilstrup DM. Cogan's syndrome: 18 cases and a review of the literature. *Mayo Clin Proc.* 1986;61(5):344-361. doi:10.1016/s0025-6196(12)61951-x
120. Iliescu DA, Timaru CM, Batras M, De Simone A, Stefan C. COGAN'S SYNDROME. *Rom J Ophthalmol.* 2015;59(1):6-13.
121. Padoan R, Cazzador D, Pendolino AL, et al. Cogan's syndrome: new therapeutic approaches in the biological era. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(8):781-788. doi:10.1080/14712598.2019.1611779
122. Mora P, Calzetti G, Ghirardini S, Rubino P, Gandolfi S, Orsoni J. Cogan's syndrome: State of the art of systemic immunosuppressive treatment in adult and pediatric patients. *Autoimmun Rev.* 2017;16(4):385-390. doi:10.1016/j.autrev.2017.02.009
123. Fricker M, Baumann A, Wermelinger F, Villiger PM, Helbling A. A novel therapeutic option in Cogan diseases? TNF-alpha blockers. *Rheumatol Int.* 2007;27(5):493-495. doi:10.1007/s00296-006-0252-y
124. Elbers J, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(1):47-54. doi:10.1097/BOR.0b013e3282f3177a
125. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore).* 1988;67(1):20-39. doi:10.1097/00005792-198801000-00002
126. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1291-1297. doi:10.1002/art.21766
127. Twilt M, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in adults and children. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:283-300. doi:10.1016/B978-0-444-63432-0.00016-5
128. Benseler S, Pohl D. Childhood central nervous system vasculitis. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:1065-1078. doi:10.1016/B978-0-444-52910-7.00024-6
129. Askalan R, Laughlin S, Mayank S, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke.* 2001;32(6):1257-1262. doi:10.1161/01.str.32.6.1257
130. Fullerton H, Lynch JK, deVeber G. The call for multicenter studies of pediatric stroke. *Stroke.* 2006;37(2):330-331. doi:10.1161/01.STR.0000199630.48970.f7
131. deVeber G, Roach ES, Riela AR, Wiznitzer M. Stroke in children: recognition, treatment, and future directions. *Semin Pediatr Neurol.* 2000;7(4):309-317. doi:10.1053/spen.2000.20074
132. Giroud M, Lemesle M, Gouyon JB, Nivelon JL, Milan C, Dumas R. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(11):1343-1348. doi:10.1016/0895-4356(95)00039-9
133. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics.* 2002;109(1):116-123. doi:10.1542/peds.109.1.116
134. Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):2159-2167. doi:10.1002/art.21144
135. Cellucci T, Tyrrell PN, Pullenayegum E, Benseler SM, von Willebrand factor antigen--a possible biomarker of disease activity in childhood central nervous system vasculitis?. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(10):1838-1845. doi:10.1093/rheumatology/kes156
136. Twilt M, Benseler SM. The spectrum of CNS vasculitis in children and adults. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;8(2):97-107. Published 2011 Dec 20. doi:10.1038/nrrheum.2011.197
137. Eleftheriou D, Cox T, Saunders D, Klein NJ, Brogan PA, Ganesan V. Investigation of childhood central nervous system vasculitis: magnetic resonance angiography versus catheter cerebral angiography. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(9):863-867. doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03591.x
138. Aviv RI, Benseler SM, DeVeber G, et al. Angiography of primary central nervous system angiitis of childhood: conventional angiography versus magnetic resonance angiography at presentation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(1):9-15.
139. Burger IM, Murphy KJ, Jordan LC, Tamargo RJ, Gailoud P. Safety of cerebral digital subtraction angiography in children: complication rate analysis in 241 consecutive diagnostic angiograms. *Stroke.* 2006;37(10):2535-2539. doi:10.1161/01.STR.0000239697.56147.77
140. Kirton A, Benseler SM. Central Nervous System Vasculitis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology, 8th ed, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al (Eds), Elsevier, 2021. p.500-506.
141. Hutchinson C, Elbers J, Halliday W, et al. Treatment of small vessel primary CNS vasculitis in children: an open-label cohort study [published correction appears in Lancet Neurol. 2010 Nov;9(11):1045]. *Lancet Neurol.* 2010;9(11):1078-1084. doi:10.1016/S1474-4422(10)70243-X
142. Sen ES, Leone V, Abinun M, et al. Treatment of primary angiitis of the central nervous system in childhood with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(4):806-811. doi:10.1093/rheumatology/kep453
143. Salvarani C, Brown RD Jr, Huston J 3rd, Morris JM, Hunder GG. Treatment of primary CNS vasculitis with rituximab: case report. *Neurology.* 2014;82(14):1287-1288. doi:10.1212/WNL.0000000000000293



Bölüm 32

Romatolojik Hastalıkların Nörolojik Manifestasyonları

32.6. Otoinflamatuar Hastalıklarda Nöroimmunolojik Mekanizmalar

Şeyda DOĞANTAN¹

Ayşenur PAÇ KISAARSLAN²

GİRİŞ

Otoinflamatuar hastalıklar (OİH), doğuştan gelen bağışıklık sistemindeki (innate immun sistem) bozukluklardan kaynaklanan tekrarlayan steril inflamasyon atakları olarak tanımlanır. Doğal immun yanıt (İnnate immun sistem) zararlı olarak algılanan uyaranlara spesifik olmayan şekilde hızla yanıt verir. Bu tür uyaranlar arasında istilacı patojenler, kanser hücreleri veya doku hasarı yer alabilir. Doğal immun yanıtın başlatılması, pattern tanıma reseptörlerinin (PRR'ler) aktivasyonu ile tetiklenebilir. Bu reseptörler, mikrop-spesifik moleküler imzalar (patojen ilişkili moleküler desenler veya PAMP'ler olarak bilinir) ve hasarlı hücrelerden kendiliğinden türetilen moleküller (hasar ilişkili moleküler desenler veya DAMP'ler olarak bilinir) için sensör görevi görür. Hücre dışı Toll like reseptörler (TLR'ler), nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı (NOD) like reseptörler (NLR), retinoik asitle indüklenebilir gen-I benzeri reseptörler, nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı (NOD) like reseptörler (NLR) C tipi lektin ve melanom 2'de bulunmayan (AIM2) like

reseptörler gibi çeşitli reseptör ailelerinin üyeleri ni içerirler.¹

PRR'ler tarafından algılama, spesifik pro-inflamatuar hücre içi yolları aktive ederek çoklu sitokin, kemokin genlerinin ekspresyonuna yol açar. Örneğin, NLR aktivasyonu, çoklu protein komplekslerinin (inflamazomlar) oluşumunu tetikler; bu da IL-1 ve IL-18'in aktivasyonunda (kaspaz-1 gibi) yer alan inflammatuar kaspazların oligomerizasyonunu ve aktivasyonunu teşvik eder ve piropitozis olarak bilinen inflammatuar bir hücre ölümü biçimini indükler.²

Bu yollar, spesifik proteinler tarafından çoklu düzeylerde hassas bir şekilde düzenlenir. İşlev kaybı (LOF) mutasyonları veya işlev kazanımı (GOF) gen varyantları tarafından efektör bileşenlerinin hiperaktivasyonu ile düzenleyici mekanizmaların bozulması, moleküler bir yolun yapısal aktivasyonu tarafından yönlendirilen kronik bir inflammatuar durum oluşturur.^{3,4}

Nükleer faktör kappa-hafif zincir güçlendiricisi aktive B hücreleri (NFkB- Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

¹ Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, drseydacayan@gmail.com, ORCID iD:000-0002-9082-6804

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, aysenurkisaarslan@hotmail.com, ORCID iD:0000-0002-1800-9922

- 4)Göz tutulumu (ön üveit, arka üveit, retinal vaskülit),
- 5)Nörolojik tutulum (izole baş ağrısı hariç),
- 6)Vasküler bulgular (venöz tromboz, arteriyel tromboz, arteriyel anevrizma)

Üç ve daha fazla kritere sahip olan hastalar Behçet hastası olarak sınıflanmaktadır.⁶⁹

Erişkin hastalarda santral sinir sistemi tutulumu sıklıkla parenkimal olurken, çocuklarda non-parenkimal vasküler tutulum daha sıktır. Non-parankimal tutulum daha iyi prognozludur. Serebral venöz tromboz, akut arteriyel tromboz, diseksiyon veya anevrizmaya bağlı inme görülebilir. Parankimal tutulumda subakut meningoensefalit, beyin sapı tutulumu, spinal kord tutulumu görülebilir.⁷⁰

BH, multipl sklerozun (MS) ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Optik nörit, internükleer oftalmopleji, ekstremitte ataksi ve serebellar dizartri gibi belirli nörolojik özellikler MS’te daha yaygındır. Baş ağrısı, motor semptomlar, psödobulber konuşma ve bilişsel-davranışsal değişiklikler ise BH’da daha yaygındır.^{71,72}

BH “Vaskülitlerin Nörolojik Manifestasyonları” bölümünde daha ayrıntılı ele alınacaktır.

SONUÇ

Çocukluk çağı romatolojik hastalıklarında artan inflammatuar yanıt, hastalığın hedeflediği dokularda yıkıma ve fonksiyon kaybına yol açabilir. Birden fazla sistemi etkilemesi kaçınılmaz olan bu süreçte, nörolojik sistemin hem erken hem de uzun vadeli komplikasyonları açısından dikkatli olunmalıdır.

Primer hastalığın uygun ve zamanında tedavisi ve nörolojik bulguların gerilemesi, hastalığın kontrol altında tutulmasının önemini ortaya koymaktadır.

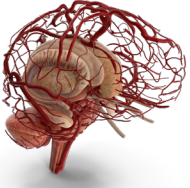
KAYNAKLAR

1. Van Kempen TS, Wenink MH, Leijten EF, et al. Perception of self: distinguishing autoimmunity from autoinflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Aug;11(8):483-92. doi: 10.1038/nrrheum.2015.60. Epub 2015 May 12. PMID: 25963881.
2. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ*. 2007 Jan;14(1):10-22. doi: 10.1038/sj.cdd.4402038. Epub 2006 Sep 15. PMID: 16977329
3. Tarte S, Kanneganti TD. Inflammasomes in the pathophysiology of autoinflammatory syndromes. *J Leukoc Biol*. 2020 Mar;107(3):379-391. doi: 10.1002/JLB.3MIR0919-191R. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31608507; PMCID: PMC7044027
4. Bulté D, Rigamonti C, Romano A, Mortellaro A. Inflammasomes: Mechanisms of Action and Involvement in Human Diseases. *Cells*. 2023 Jul 3;12(13):1766. doi: 10.3390/cells12131766. PMID: 37443800; PMCID: PMC10340308
5. Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*. 2014 May 22;157(5):1013-22. doi: 10.1016/j.cell.2014.04.007. PMID: 24855941
6. Aksentijevich I, Schnappauf O. Molecular mechanisms of phenotypic variability in monogenic autoinflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jul;17(7):405-425. doi: 10.1038/s41584-021-00614-1. Epub 2021 May 25. PMID: 34035534.
7. Uccelli A, Gattorno M. Neurological manifestations in autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jan-Feb;36 Suppl 110(1):61-67. Epub 2018 May 3. PMID: 29742058
8. Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*. 2014 May 22;157(5):1013-22. doi: 10.1016/j.cell.2014.04.007. PMID: 24855941.
9. Man SM, Kanneganti TD. Regulation of inflammasome activation. *Immunol Rev*. 2015 May;265(1):6-21. doi: 10.1111/imr.12296. PMID: 25879280; PMCID: PMC4400844
10. Goldbach-Mansky R, de Jesus AA. Classification of Genetically Defined Autoinflammatory Diseases. In: Hashek PJ, Laxer RM, Simon A, editors. *Textbook of Autoinflammation*. 1st ed. Cham: Springer; 2019. p. 167-202
11. Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, et al; for PRINTO and Eurofever. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):2043-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204991. Epub 2014 Jul 18. PMID: 25038238.
12. Parker T, Keddle S, Kidd D, et al. Neurology of the cryopyrin-associated periodic fever syndrome. *Eur J Neurol*. 2016 Jul;23(7):1145-51. doi: 10.1111/ene.12965. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26931528.
13. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):942-947. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209686. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27707729.

14. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I. The PIRIN Inflammasome in Health and Disease. *Front Immunol*. 2019 Aug 7;10:1745. doi: 10.3389/fimmu.2019.01745. PMID: 31456795; PMCID: PMC6698799
15. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2002 Dec;46(12):3340-8. doi: 10.1002/art.10688. PMID: 12483741; PMCID: PMC4556432.
16. Aksentijevich I, Putnam CD, Remmers EF, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr;56(4):1273-1285. doi: 10.1002/art.22491. PMID: 17393462; PMCID: PMC4321998
17. Barron K, Kastner DL. Periodic Fever Syndromes and Other Inherited Autoinflammatory Diseases. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L, Mellins E, Fuhlbrigge RC, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 525-42.
18. Saatçi U, Ozen S, Ozdemir S, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr*. 1997 Aug;156(8):619-23. doi: 10.1007/s004310050677. PMID: 9266193.
19. Özen S. Update on the epidemiology and disease outcome of Familial Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Apr;32(2):254-260. doi: 10.1016/j.berh.2018.09.003. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30527430.
20. Yalçinkaya F, Ozen S, Özçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):395-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken509. Epub 2009 Feb 4. PMID: 19193696.
21. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al; Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug;78(8):1025-1032. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215048. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31018962.
22. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jan;84(1):1-11. doi: 10.1097/01.md.0000152370.84628.0c. PMID: 15643295.
23. Salehzadeh F, Azami A, Motezarre M, et al. Neurological Manifestations in Familial Mediterranean Fever: a Genotype-Phenotype Correlation Study. *Open Access Rheumatol*. 2020 Jan 15;12:15-19. doi: 10.2147/OAR-RR.S238649. PMID: 32021503; PMCID: PMC6970254.
24. Kalyoncu U, Eker A, Oguz KK, et al. Familial Mediterranean fever and central nervous system involvement: a case series. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Mar;89(2):75-84. doi: 10.1097/MD.0b013e3181d5dca7. PMID: 20517179.
25. Feld O, Yahalom G, Livneh A. Neurologic and other systemic manifestations in FMF: published and own experience. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 Feb;26(1):119-33. doi: 10.1016/j.berh.2012.01.004. PMID: 22424198.
26. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007 Feb;119(2):e474-83. doi: 10.1542/peds.2006-1434. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17242135.
27. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):644-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26802180.
28. Mulders-Manders CM, Simon A. Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? *Semin Immunopathol*. 2015 Jul;37(4):371-6. doi: 10.1007/s00281-015-0492-6. Epub 2015 May 20. PMID: 25990874; PMCID: PMC4491100.
29. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Apr 26;1:13. doi: 10.1186/1750-1172-1-13. PMID: 16722536; PMCID: PMC1475558.
30. Brennenstuhl H, Nashawi M, Schröter J, et al; Unified Registry for Inherited Metabolic Disorders (U-IMD) Consortium and the European Registry for Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN). Phenotypic diversity, disease progression, and pathogenicity of MVK missense variants in mevalonic aciduria. *J Inher Metab Dis*. 2021 Sep;44(5):1272-1287. doi: 10.1002/jimd.12412. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34145613.
31. Van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clin Immunol*. 2013 Jun;147(3):197-206. doi: 10.1016/j.clim.2012.09.011. Epub 2012 Oct 4. PMID: 23110805.
32. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26109736.
33. Magnotti F, Vitale A, Rigante D, et al. The most recent advances in pathophysiology and management of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): personal experience and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 May-Jun;31(3 Suppl 77):141-9. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23899820.
34. Rigante D, Lopalco G, Vitale A, et al. Key facts and hot spots on tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1197-207. doi: 10.1007/s10067-014-2722-z. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24935411.
35. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), the EUROTRAPS and the Eurofever Project. The phenotype of TNF receptor-associated autoinf-

- lammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2160-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23965844; PMCID: PMC4251160.
36. Caminero A, Comabella M, Montalban X. Role of tumour necrosis factor (TNF)- α and TNFRSF1A R92Q mutation in the pathogenesis of TNF receptor-associated periodic syndrome and multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2011 Dec;166(3):338-45. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04484.x. PMID: 22059991; PMCID: PMC3232381.
 37. Rodero MP, Crow YJ. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med*. 2016 Nov 14;213(12):2527-2538. doi: 10.1084/jem.20161596. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27821552; PMCID: PMC5110029.
 38. Davidson S, Steiner A, Harapas CR, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Interferonopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 May 30;20(7):38. doi: 10.1007/s11926-018-0748-y. PMID: 29846818.
 39. Trinchieri G. Type I interferon: friend or foe? *J Exp Med*. 2010 Sep 27;207(10):2053-63. doi: 10.1084/jem.20101664. Epub 2010 Sep 13. PMID: 20837696; PMCID: PMC2947062.
 40. Lee-Kirsch MA, Wolf C, Kretschmer S, Roers A. Type I interferonopathies--an expanding disease spectrum of immunodysregulation. *Semin Immunopathol*. 2015 Jul;37(4):349-57. doi: 10.1007/s00281-015-0500-x. Epub 2015 May 22. PMID: 25998914.
 41. Crow YJ, Stetson DB. The type I interferonopathies: 10 years on. *Nat Rev Immunol*. 2022 Aug;22(8):471-483. doi: 10.1038/s41577-021-00633-9. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34671122; PMCID: PMC8527296.
 42. Wilms AE, de Boer I, Terwindt GM. Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukoencephalopathy and Systemic manifestations (RVCL-S): An update on basic science and clinical perspectives. *Cereb Circ Cogn Behav*. 2022 Feb 14;3:100046. doi: 10.1016/j.cccb.2022.100046. PMID: 36324396; PMCID: PMC9616387.
 43. Cetin Gedik K, Lamot L, Romano M, et al. The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis and management of autoinflammatory type I interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI and AGS. *Ann Rheum Dis*. 2022 May;81(5):601-613. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221814. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35086813; PMCID: PMC9036471.
 44. Pelzer N, Hoogeveen ES, Haan J, et al. Systemic features of retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations: a monogenic small vessel disease. *J Intern Med*. 2019 Mar;285(3):317-332. doi: 10.1111/joim.12848. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30411414.
 45. Wouters CH, Maes A, Foley KP, et al. Blau syndrome, the prototypic auto-inflammatory granulomatous disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014 Aug 6;12:33. doi: 10.1186/1546-0096-12-33. PMID: 25136265; PMCID: PMC4136643.
 46. Sfriso P, Caso F, Tognon S, et al. Blau syndrome, clinical and genetic aspects. *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):44-51. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.028. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22884558.
 47. Negroni A, Pierdomenico M, Cucchiara S, Stronati L. NOD2 and inflammation: current insights. *J Inflamm Res*. 2018 Feb 12;11:49-60. doi: 10.2147/JIR.S137606. PMID: 29483781; PMCID: PMC5813767.
 48. Rosé CD, Aróstegui JJ, Martin TM, et al. NOD2-associated pediatric granulomatous arthritis, an expanding phenotype: study of an international registry and a national cohort in Spain. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun;60(6):1797-803. doi: 10.1002/art.24533. PMID: 19479837; PMCID: PMC2768567.
 49. Emaminia A, Nabavi M, Mousavi Nasab M, Kashef S. Central nervous system involvement in Blau syndrome: a new feature of the syndrome? *J Rheumatol*. 2007 Dec;34(12):2504-5. Erratum in: *J Rheumatol*. 2008 May;35(5):943. Emami Nia, Abbas [corrected to Emaminia, Abbas]. PMID: 18061972.
 50. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol*. 2018 Jul;38(5):569-578. doi: 10.1007/s10875-018-0525-8. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29951947; PMCID: PMC6061100.
 51. Şahin, N., Cicek, S., Paç Kısaarslan, A., et al (2021). Unexpected condition in a rare disease: encephalopathy in early-onset sarcoidosis. *TURKISH JOURNAL OF PEDIATRICS*, no.2, 323-328.
 52. Catrysse L, Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. A20 in inflammation and autoimmunity. *Trends Immunol*. 2014 Jan;35(1):22-31. doi: 10.1016/j.it.2013.10.005. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24246475.
 53. Yu MP, Xu XS, Zhou Q, et al. Haploinsufficiency of A20 (HA20): updates on the genetics, phenotype, pathogenesis and treatment. *World J Pediatr*. 2020 Dec;16(6):575-584. doi: 10.1007/s12519-019-00288-6. Epub 2019 Oct 5. PMID: 31587140.
 54. Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW, et al. A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF- κ B-mediated autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):728-735. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212403. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29317407.
 55. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med*. 2014 Mar 6;370(10):911-20. doi: 10.1056/NEJMoa1307361. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24552284; PMCID: PMC4193683.
 56. Barron KS, Aksentijevich I, Deutch NT, et al. The Spectrum of the Deficiency of Adenosine Deaminase 2: An Observational Analysis of a 60 Patient Cohort. *Front Immunol*. 2022 Jan 10;12:811473. doi: 10.3389/fimmu.2021.811473. PMID: 35095905; PMCID: PMC8790931.
 57. Carmona-Rivera C, Khaznadar SS, Shwin KW, et al. Deficiency of adenosine deaminase 2 triggers adenosine-mediated NETosis and TNF production in patients

- with DADA2. *Blood*. 2019 Jul 25;134(4):395-406. doi: 10.1182/blood.2018892752. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31015188; PMCID: PMC6659253.
58. Zavialov AV, Gracia E, Glaichenhaus N, et al. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages. *J Leukoc Biol*. 2010 Aug;88(2):279-90. doi: 10.1189/jlb.1109764. Epub 2010 May 7. PMID: 20453107.
 59. Belot A, Wassmer E, Twilt M, et al. Mutations in CECR1 associated with a neutrophil signature in peripheral blood. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014 Sep 24;12:44. doi: 10.1186/1546-0096-12-44. PMID: 25278816; PMCID: PMC4181355.
 60. Özen S, Batu ED, Taşkıran EZ, et al. A Monogenic Disease with a Variety of Phenotypes: Deficiency of Adenosine Deaminase 2. *J Rheumatol*. 2020 Jan;47(1):117-125. doi: 10.3899/jrheum.181384. Epub 2019 May 1. PMID: 31043544.
 61. Navon Elkan P, Pierce SB, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med*. 2014 Mar 6;370(10):921-31. doi: 10.1056/NEJMoa1307362. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24552285.
 62. Moens L, Hershtfield M, Arts K, et al. Human adenosine deaminase 2 deficiency: A multi-faceted inborn error of immunity. *Immunol Rev*. 2019 Jan;287(1):62-72. doi: 10.1111/imr.12722. PMID: 30565235.
 63. Sahin S, Adrovic A, Kasapcopur O. A monogenic autoimmune-inflammatory disease with fatal vasculitis: deficiency of adenosine deaminase 2. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(1):3-14
 64. Bulut E, Erden A, Karadag O, et al. Deficiency of adenosine deaminase 2; special focus on central nervous system imaging. *J Neuroradiol*. 2019 May;46(3):193-198. doi: 10.1016/j.neurad.2018.05.002. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29913178.
 65. Huang Z, Li T, Nigrovic PA, Lee PY. Polyarteritis nodosa and deficiency of adenosine deaminase 2 - Shared genealogy, generations apart. *Clin Immunol*. 2020 Jun;215:108411. doi: 10.1016/j.clim.2020.108411. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32276138; PMCID: PMC7387119.
 66. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med*. 2014 Mar 6;370(10):911-20. doi: 10.1056/NEJMoa1307361. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24552284; PMCID: PMC4193683.
 67. Pizzatto R, Resende LL, Lobo CFT, et al. Arteriopathy in pediatric stroke: an underestimated clinical entity. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021 Apr;79(4):321-333. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0105. PMID: 34133513; PMCID: PMC9231440
 68. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715. PMID: 23045170
 69. Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, et al; PEDBD group. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):958-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208491. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26698843
 70. Uluduz D, Kürtüncü M, Yapıcı Z, et al. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. *Neurology*. 2011 Nov 22;77(21):1900-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e318238edeb. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22076549
 71. Motomura S, Tabira T, Kuroiwa Y. A clinical comparative study of multiple sclerosis and neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980 Mar;43(3):210-3. doi: 10.1136/jnnp.43.3.210. PMID: 7373318; PMCID: PMC490512.
 72. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol*. 2014 Sep;261(9):1662-76. doi: 10.1007/s00415-013-7209-3. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24366648; PMCID: PMC4155170.



Bölüm 32

Romatolojik Hastalıkların Nörolojik Manifestasyonları

32.7. Makrofaj Aktivasyon Sendromunda (MAS) Nörolojik Tutulum

Hüseyin TAŞTANOĞLU¹
Ayşenur PAÇ KISAARSLAN²

GİRİŞ

Hemofagositik lenfositosis (HLH) proinflatuar sitokinlerin aşırı üretimi ile birlikte yetersiz sitolitik aktivite nedeniyle sürekli uyarılan lenfosit ve histiyositler tarafından eritrosit, trombosit ve lökositlerin fagositozu sonucu oluşan ateş, hepatosplenomegali ve sitopeninin ön planda olduğu klinik tabloya verilen isimdir. Santral sinir sisteminin tutulması hem hastalığın prognozunu etkilemesi hem de kalıcı sekel oluşturma riski nedeniyle çok önemlidir.

Sağlıklı bir kişide immün sistem uyarıldığında, CD8 T lenfositler ve histiyositler uyarılır, ortama salınan sitokinler ve kemokinler sayesinde enfekte hücre öldürülür, antijenin ortadan kaldırılması ile immün yanıt sonlanır ama HLH de sitolitik etki yetersiz olduğu için immün sistem sürekli uyarılmaktadır. HLH ye genetik ve edinsel nedenler yol açabilir (Tablo 1).¹

Tablo 1. Hemofagositik sendromun sınıflandırılması¹

1. Genetik (primer) HLH

- a) Ailevi (familyal) HLH
- b) İmmün yetmezlik sendromları
 - Chediak-Higashi sendromu 1 (CHS 1)
 - Griscelli sendromu 2 (GS 2)
 - X'e bağlı kalıtım gösteren lenfoproliferatif sendrom (XLP)

2. Edinsel (sekonder) HLH

- a) Enfeksiyonlar (HIV, EBV vb)
- b) İmmün süpresyon, hematopoetik kök hücre ve organ transplantasyonu
- c) Romatizmal hastalıklar (sistemik JİA, monogenik geçişli diğer otoinflatuar hastalıklar, still hastalığı)
 - Makrofaj aktivasyon sendromu
- d) Malign hastalıklar

¹ Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Kliniği, drhuseyintastanoglu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6034-9998

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, ayseurkisaarslan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1800-9922

tesi, mortalitesi, nörolojik sekel oranı daha yüksektir. Ayrıca bu çocuklarda orta dereceli öğrenme güçlüğü daha yüksek oranda saptanmıştır.²⁰

TEDAVİ

MAS şüphesi olan hastaların tedavisi dinamik bir risk-fayda değerlendirmesi gerektirir. Tedavinin her aşamasında yoğun bakım gerekebilir. MAS için ampirik immünomodülasyonun seçilmesi ve ayarlanması zor olabilir. Karar vermede HLH/MAS şiddeti ve ilerleme hızı, spesifik organ tutulumu, eşlik eden hastalıklar ve eş zamanlı kullanılan ilaçlar dikkate alınmalıdır.

MAS'ta ampirik immünomodülasyon için glukokortikoidler (GC'ler), rekombinant IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) anakinra ve/veya intravenöz immünoglobulin (IVIg) kullanılabilir. Bunlar tek tek kullanılabildiği gibi uygun hastada birden fazla tedavi aynı anda da kullanılabilir.³

Genel olarak pulse metilprednizolon ile tedaviye başlanması önerilir. Pulse steroid (30mg/kg/gün, max 1gr/gün, 3-5 gün) verilebilir. Pulse steroid sonrasında 2 mg/kg/gün şeklinde kortikosteroid tedavisine devam edilmelidir.¹¹

Glukokortikoid uygulaması lösemi veya lenfomanın teşhisini ve/veya evrelemesini engelleyebilir. Bu nedenle, mümkün olduğunda GC uygulamasından önce malignite açısından kemik iliği, lenf nodu ve/veya diğer endike dokuların biyopsisi/aspirasyonu yapılmalıdır.³

Siklosporin (2-7 mg/kg/gün, 2 dozda, PO veya IV) ve anakinra tedaviye eklenebilir. Anakinra ve/veya IVIg'nin ampirik kullanımı, anlamlı immünosupresyon olmadan ve malignite araştırmasını bozmadan immünomodülasyon sağlayabilir. Mümkün olduğunda IVIg'den önce alınan örneklerden serolojik testler gönderilmelidir.

Tosilizumab, anakinra ile yeterli yanıt alınamayan olgularda kullanılabilir. Plazmaferez dirençli vakalarda denenebilir. Tüm tedavilere yanıtsız vakalarda antitimosit globülin ve etoposid alternatif tedavi seçenekleri olarak bulunmaktadır.¹¹

Yakın zamanda interferon gama (IFN γ) nötralize edici antikor emapalumab ile primer HLH'de, tadekinin alfa (IL-8 binding protein) ile de NLRC4 ilişkili MAS ta başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Ruksolitinib (ve diğer JAK inhibitörleri) ile IFN γ dahil sitokin sinyali önleyerek, HLH/MAS'ta umut verici sonuçlar elde edilmiştir.³

Nörolojik semptomları, persistan aktif MSS hastalığı ve MSS'de reaktivasyonu olan hastalara 4 haftalık intratekal metotrexat tedavisi verilir.⁵

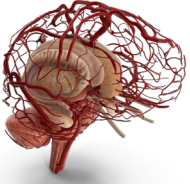
Ayrıca kültür sonuçları çıkana kadar hastaya geniş spektrumlu antibiyotiklerin verilmesi, antimitotik ve antiviral tedavi açısından hastanın değerlendirilmesi gerekir.

HLH/MAS tedavisi hematoloji, romatoloji, enfeksiyon hastalıkları, SSS tutulumlarında nörolojinin de içinde bulunduğu ekiple takip edilmesi gereken önemli bir hastalık grubudur. Başlangıçta ve takipte yoğun bakım ihtiyacı olabilir. Takibin yine tecrübeli bir ekiple yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bekdaş M, Göksüğü SB, Demircioğlu F. Hemofagositik lenfhistiositozda santral sinir sistemi komplikasyonları. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2015;12(1):154-6.
2. Gürgey A, Göğüş S, Ozyürek E, et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20(5):367-371.
3. Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M, et al. The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS). *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1271-1285. doi:10.1136/ard-2023-224123
4. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis*. 2000;6(6):601-608. doi:10.3201/eid0606.000608
5. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-131. doi:10.1002/pbc.21039
6. Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment?. *Crit Care*. 2012;16(2):R52. Published 2012 Dec 12. doi:10.1186/cc11256

7. Otkrock ZK, Daver N, Kantarjian HM, Eby CS. Diagnostic Challenges of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17S:S105-S110. doi:10.1016/j.clml.2017.02.017
8. Prieur AM, Stephan JL. Syndrome d'activation du macrophage au cours des maladies rhumatismales chez l'enfant [Macrophage activation syndrome in rheumatic diseases in children]. *Rev Rhum Ed Fr*. 1994;61(6):447-451.
9. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(5):548-552. doi:10.1097/00002281-200209000-00012
10. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(5):1133-1138.
11. Sozeri B, Aktay Ayaz N, Cakan M.,(2021), Pediatrik Romatoloji Pratik Uygulamalar.Ema Tıp Kitabevi ve Yayıncılık. Ankara. ISBN:978-625-7849-40-1
12. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):566-576. doi:10.1002/art.39332
13. Sag E, Keskin A, Atalay E, et al. Performances of the "MS-score" And "HScore" in the diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):87-93. doi:10.1007/s00296-020-04750-x
14. Henter JI, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr*. 1997;130(3):358-365. doi:10.1016/s0022-3476(97)70196-3
15. Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1997;89(3):794-800.
16. Horne A, Trottestam H, Aricò M, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2008;140(3):327-335. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06922.x
17. Thompson PA, Allen CE, Horton T, Jones JY, Vinks AA, McClain KL. Severe neurologic side effects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(5):621-625. doi:10.1002/pbc.21838
18. Gurgey A, Aytac S, Balta G, Oguz KK, Gumruk F. Central nervous system involvement in Turkish children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Child Neurol*. 2008;23(11):1293-1299. doi:10.1177/0883073808319073
19. Kieslich M, Vecchi M, Driever PH, Laverda AM, Schwabe D, Jacobi G. Acute encephalopathy as a primary manifestation of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(8):555-558. doi:10.1017/s0012162201001001
20. Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology*. 2012;78(15):1150-1156. doi:10.1212/WNL.0b013e31824f800a



Bölüm 33

Nörobeğçet ve Ayırıcı Tanısı

Javid SARDARZADA¹

TANIM

Behçet hastalığı (BH), ilk kez 1937 yılında Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından tanımlanan, tekrarlayan oral, genital ülserler ve üveit triadı ile seyr eden, her boyutta ve tipte (arteriyel, venöz) damar tutulumu ile ,multisistemik değişiklik gösteren kronik inflamatuvar bir hastalıktır.^{1,2,3}

BH'da eklem, pulmoner, gastrointestinal, ürogenital, kardiyak, vasküler ve nörolojik tutulumlar izlenebilmektedir . BH'nin nörolojik tutulumu sıklıkla merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu olarak karşımıza çıkmaktadır. Sinir sistemi tutulumu BH'nin en önemli morbidite ve mortaliteye sebep olan tutulumudur.^{4,5}

EPİDEMİYOLOJİ

BH dünya genelinde çoğu ülkelerde bildirilmiştir ancak Uzak Doğu ve Akdeniz ülkelerinde daha sık görülmektedir.⁶ HLA-B51 alleli ile BH arasında genetik ilişki bildirilmiştir. Orta ve Uzak Doğu ülkelerinde yüksek prevalansın olma nedeni bu bölgelerde HLA-B51'nin dağılımı ile ilişkilidir.^{2,6}

BH prevalans oranının kuzey ve orta Avrupa'da 1/100000'den az olduğu, kuzeybatı Akdeniz

bölgesinde 2,5 ile 6,4/100000 arasında değiştiği, doğu Avrupa'da ise önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir.² Türkiye'de yapılan bu saha araştırmalarında, BH prevalansı 100000 yetişkin başına 20 ila 421 arasında bulunmuştur.⁶ ABD için bildirilen prevalans oranları 7.1 ile 5,2/100000 arasında değişmektedir.⁷

Akdeniz ülkelerinde BH den erkek ve kız çocukları eşit olarak etkilenmektedir. Çocuklarda başlangıç yaşı genellikle 8-12 arasında olmaktadır. Çocuklardaki prevalans muhtemelen Doğu Avrupa'daki yetişkinlerin %10'undan fazla değildir.³ Vakaların yaklaşık %20'sinde ailede BH öyküsü mevcuttur. Etkilenen annelerin yenidoğanlarında BH semptomları görülmektedir.³

BH'da Nörobeğçet (NBH) in sıklığı yaklaşık %9'dur (%3-30 aralığında). NBH Genellikle genel BH tablosundan sonra ortaya çıkar, ancak bazen BH'nin ilk belirtisi de olabilir.⁸

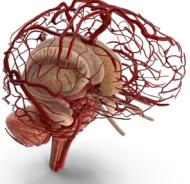
ETİOPATOGENEZİ

BH'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, otoinflamatuvar özellikler gösteren poligenik bir bozukluktur.³ Genellikle belirli bir immü-

¹ Dr., Leyla Medical Center (Baku), cavidsardar@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-6878-8150,

KAYNAKLAR

- Behçet H (1937) Über residivierende, aphthöse durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an der Genit- alien. *Derm Wschr* 105:1152-1157
- Saip, S., Akman-Demir, G., & Siva, A. (2014). Neuro-Behçet syndrome. *Handbook of clinical neurology*, 121, 1703-1723.
- Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia :W.B. Saunders Co., 2024,p1514
- Gül, A. (2015, July). Pathogenesis of Behçet's disease: autoinflammatory features and beyond. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 37, No. 4, pp. 413-418). Berlin/ Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Kürtüncü, M., Tüzün, E., & Akman-Demir, G. (2016). Behçet's disease and nervous system involvement. *Current treatment options in neurology*, 18, 1-12.
- Yazici, Y., Yurdakul, S., & Yazici, H. (2010). Behçet's syndrome. *Current rheumatology reports*, 12(6), 429-435.
- Ozen S. (2010). Pediatric onset Behçet disease. *Current opinion in rheumatology*, 22(5), 585-589.
- Borhani-Haghighi, A., Kardeh, B., Banerjee, S., Yadollahikholes, G., Safari, A., Sahraian, M. A., & Shapiro, L. (2020). Neuro-Behçet's disease: an update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Multiple sclerosis and related disorders*, 39, 101906.
- Coit, P., Mumcu, G., Türe-Ozdemir, F., Unal, A. U., Alpar, U., Bostanci, N., ... & Sawalha, A. H. (2016). Sequencing of 16S rRNA reveals a distinct salivary microbiome signature in Behçet's disease. *Clinical Immunology*, 169, 28-35.
- Hatemi, G., & Yazici, H. (2011). Behçet's syndrome and micro-organisms. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 25(3), 389-406.
- Cicek, D., Dağlı, A. F., Aydın, S., Baskaya Dogan, F., Dertlioğlu, S. B., Uçak, H., & Demir, B. (2014). Does hepcidin play a role in the pathogenesis of aphthae in Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis?. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(11), 1500-1506.
- Emmi, G., Silvestri, E., Squatrito, D., D'Elisio, M. M., Ciucciarelli, L., Prisco, D., & Emmi, L. (2014). Behçet's syndrome pathophysiology and potential therapeutic targets. *Internal and emergency medicine*, 9, 257-265.
- Na, S. Y., Park, M. J., Park, S., & Lee, E. S. (2013). Up-regulation of Th17 and related cytokines in Behçet's disease corresponding to disease activity. *Clin Exp Rheumatol*, 31(3 Suppl 77), 32-40.
- Zierhut, M., Mizuki, N., Ohno, S., Inoko, H., Gül, A., Onoé, K., & Isogai, E. (2003). Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 60(9), 1903-1922.
- Sakly, K., Lahmar, R., Nefzi, F., Hammami, S., Harzallah, O., Sakly, N., Sakly, W., Hassine, M., Mahjoub, S., Ghedira, I., & Feki, S. (2014). Phenotypic abnormalities of peripheral blood mononuclear cells in patients with Behçet's disease and association with HLA-B51 expression. *Immunological investigations*, 43(5), 463-478.
- Saruhan-Direskeneli, G., Yentür, S. P., Akman-Demir, G., Işık, N., & Serdaroğlu, P. (2003). Cytokines and chemokines in neuro-Behçet's disease compared to multiple sclerosis and other neurological diseases. *Journal of neuroimmunology*, 145(1-2), 127-134.
- Akman-Demir, G., Tüzün, E., İzçö, S., Yeşilot, N., Yentür, S. P., Kürtüncü, M., ... & Saruhan-Direskeneli, G. (2008). Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine*, 44(3), 373-376.
- Marta, M., Santos, E., Coutinho, E., Silva, A. M., Correia, J., Vasconcelos, C., & Giovannoni, G. (2015). The role of infections in Behçet disease and neuro-Behçet syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 14(7), 609-615.
- de Menthon, M., Lavalley, M. P., Maldini, C., Guillevin, L., & Mahr, A. (2009). HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Care & Research*, 61(10), 1287-1296.
- Piga, M., & Mathieu, A. (2011). Genetic susceptibility to Behçet's disease: role of genes belonging to the MHC region. *Rheumatology*, 50(2), 299-310.
- Zhang, M., Xu, W. D., Wen, P. F., Liang, Y., Liu, J., Pan, H. F., & Ye, D. Q. (2013). Polymorphisms in the tumor necrosis factor gene and susceptibility to Behçet's disease: an updated meta-analysis. *Molecular Vision*, 19, 1913.
- Hirohata, S. (2008). Histopathology of central nervous system lesions in Behçet's disease. *Journal of the neurological sciences*, 267(1-2), 41-47.
- Taskapilioglu, O., Seferoglu, M., Akkaya, C., Hakyemez, B., Yusufoglu, C., Basak, A. N., ... & Bora, I. (2009). Delayed diagnosis of a neuroBehçet patient with only brainstem and cerebellar atrophy: literature review. *Journal of the neurological sciences*, 277(1-2), 160-163.
- Kikuchi, H., Takayama, M., & Hirohata, S. (2014). Quantitative analysis of brainstem atrophy on magnetic resonance imaging in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *Journal of the neurological sciences*, 337(1-2), 80-85.
- Xu ZhanWen, X. Z., Zhao XingZhou, Z. X., & Li YaQin, L. Y. (2014). Aneurysms of the sinus of Valsalva in a patient with Behçet's disease.
- Lopalco, G., Lucherini, O. M., Lopalco, A., Venerito, V., Fabiani, C., Frediani, B., ... & Iannone, F. (2017). Cytokine signatures in mucocutaneous and ocular behçet's disease. *Frontiers in Immunology*, 8, 200.
- Hamzaoui, K., Borhani-Haghighi, A., Kaabachi, W., & Hamzaoui, A. (2014). Increased interleukin 33 in patients with neuro-Behçet's disease: correlation with MCP-1 and IP-10 chemokines. *Cellular & molecular immunology*, 11(6), 613-616.
- Al-Araji, A., & Kidd, D. P. (2009). Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *The Lancet Neurology*, 8(2), 192-204.
- Kalra, S., Silman, A., Akman-Demir, G., Bohlega, S., Borhani-Haghighi, A., Constantinescu, C. S., ... & Al-Araji, A. (2014). Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *Journal of neurology*, 261, 1662-1676.
- Caruso, P., & Moretti, R. (2018). Focus on neuro-Behçet's disease: a review. *Neurology India*, 66(6), 1619-1628.
- Bulur, I., & Onder, M. (2017). Behçet disease: new aspects. *Clinics in dermatology*, 35(5), 421-434.



Bölüm 34

Nörosarkoidoz ve Ayırıcı Tanısı

Yasemin SANCAK¹

Hüseyin KILIÇ²

GİRİŞ

Nörosarkoidoz, bağışıklık sisteminin çeşitli organlarda granülom adı verilen inflamatuvar hücre kümeleri oluşturduğu sistemik bir hastalık olan sarkoidozun, sinir sistemini etkileyen nadir bir formudur. Granülomlar, bağışıklık sisteminin anormal bir yanıtı sonucu oluşur ve sinir sistemi dahil olmak üzere çeşitli organları etkileyebilir. Sarkoidoz en sık akciğer ve lenf düğümlerini etkilerken, nörosarkoidoz merkezi ve periferik sinir sistemini tutarak geniş bir yelpazede nörolojik belirtiler ortaya çıkarabilir.¹

Nörosarkoidoz, yetişkin popülasyonda daha iyi tanımlanmış olmasına rağmen, çocuklarda oldukça nadir görülür. Çocuklarda sarkoidozun düşük insidansı ve değişken klinik belirtileri nedeniyle pediatrik nörosarkoidozun tanısı güçleşmektedir. Bu durum, granülomların oluşumuyla ilişkili nörolojik belirtilerle ortaya çıkabilir ve tanı sürecinde dikkatli bir değerlendirme gerektirir.¹

PEDİATRİK NÖROSARKOİDOZUN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ

- » Pediatrik vakalar, genellikle sistemik tutulumu yanı sıra merkezi sinir sistemi (MSS) ve

periferik sinir sistemi (PSS) ile ilişkili semptomlarla kendini gösterir. Bu durum, nörosarkoidozun geniş klinik spektrumunun bir yansımasıdır.

- » MSS tutulumu pediatrik nörosarkoidozda en sık görülen form olup, leptomeningeal veya parankimal inflamasyon ile karakterizedir. PSS tutulumunda ise kraniyal sinir felçleri öne çıkan bulgular arasındadır.
- » Erişkin popülasyondan farklı olarak, pediatrik nörosarkoidozda non-spesifik nörolojik semptomlar (örneğin, baş ağrısı, halsizlik ve iştahsızlık) daha belirgin şekilde ortaya çıkar. Bu durum, tanı sürecinin pediatrik popülasyonda erişkinlere kıyasla daha karmaşık ve zorlayıcı olmasına yol açar.
- » Nörosarkoidoz tanı kriterleri, Stern ve arkadaşları tarafından önerilen konsensüs kriterlerinde detaylandırılmış olup Tablo 1’de özetlenmiştir.²

EPİDEMİYOLOJİ

Nörosarkoidoz nadir bir durum olup, çocukluk çağındaki görülme sıklığı daha da düşüktür. Pediatrik popülasyonda, sarkoidoz vakalarının yakla-

¹ Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD, dryaseminsancak@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0009-4764-9433

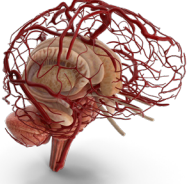
² Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD, kilichuseyin@me.com, ORCID iD: 0000-0003-1987-507X

seçenek sunar. TNF-alfa inhibitörleri (örneğin infliximab ve adalimumab), bağışıklık sisteminin belirli bileşenlerini hedefleyerek daha spesifik bir anti-inflamatuvar etki sağlar. Bu tedaviler, dirençli vakalarda olumlu sonuçlar verebilmektedir.⁷

Bu yaklaşımlar, çocuklarda nörosarkoidozun etkilerini en aza indirmeyi ve yaşam kalitesini artırmayı hedefler. Multidisipliner bir tedavi stratejisi, hem hastalığın kontrol altına alınmasında hem de uzun vadeli izlemde önemlidir.

KAYNAKLAR

1. **Baughman RP, Lower EE, du Bois RM.** Pathogenesis, diagnosis and detection of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Apr 15;201(8):e26–e51.
2. **Stern BJ, Royal W, Gelfand JM, Clifford DB, Tavee J, Pawate S, Berger JR, Aksamit AJ, Krumholz A, Pardo CA, Moller DR, Judson MA, Drent M, Baughman RP.** Definition and consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis: From the Neurosarcoidosis consortium consensus group. *JAMA Neurol.* 2018;75(12):1546–1553.
3. **Fritz DG, Brouwer MC, Israel H.** Clinical features, treatment and outcomes in neurosarcoidosis. *BMC Neurol.* 2016 Nov 15;16(1):220.
4. **Rossides M, Darlington P, Kullberg S, Arkema EV.** Sarcoidosis: Epidemiology and clinical insights. *J Intern Med.* 2023;293:668–680.
5. **Sergi CM.** Pediatric sarcoidosis with diagnostic and therapeutic insights. *Curr Opin Pulm Med.* 2021 Sep;27(5):472–477.
6. **Rybicki BA, Major M, Popovich J, et al.** Racial differences in sarcoidosis incidence: A 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol.* 1997;145(3):234–241.
7. **Judson MA.** The clinical features of sarcoidosis: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 Aug;49(1):63–78.
8. **Carlson LME, Link JM, Hassan A.** Cranial base manifestations of neurosarcoidosis: A review of 305 patients. *Otol Neurotol.* 2015 Jan;36(1):156–166.
9. **Young M, Gombolay G, Eisenstein S, Israel H.** Neurosarcoidosis in children: A systematic review and summary of cases, imaging, and management. *J Neuroimmunol.* 2022 Oct 15;371:114–124.
10. **Voortman M, Drent M, Nickas M.** Everyday cognitive failure in patients suffering from neurosarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2019 May;36(1):2–10.
11. **Beste C, Kneiphof J, Weitalla D.** Effects of fatigue on cognitive control in neurosarcoidosis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Apr;25(4):522–530.
12. **Nathan N, Sileo C, Calender A, et al.** Paediatric sarcoidosis. *Paediatr Respir Rev.* 2019 Feb;29:53–59.
13. **Stern JB, Aksamit AJ, Clifford DB, Scott TF.** Neurologic presentations of sarcoidosis. *Neurol Clin.* 2010 Feb;28(1):185–198.
14. **Ozer G, Ozcan HN, Gocmen R, et al.** Imaging features of pediatric sarcoidosis. *Radiographics.* 2024 Jan;44(1).
15. **Cheng VC, Yam WC, Hung IF, et al.** Clinical evaluation of the polymerase chain reaction for the rapid diagnosis of tuberculosis. *J Clin Pathol.* 2004 Mar;57(3):281–285.
16. **Liang MH, Corzillius M, Bae SC, et al.** The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999 Apr;42(4):599–608.
17. **Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al.** Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: Impact of the serological profile on clinical presentation in Italian patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014 May;53(5):839–844.
18. **Alpsoy E.** Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology, and management. *J Dermatol.* 2016.
19. **Jennette JC, Falk RJ.** Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 1997 Nov 20;337(21):1512–1523.
20. **Compston A, Coles A.** Multiple sclerosis. *The Lancet.* 2008 Oct 25;372(9648):1502–1517.



Bölüm 35

İdiyopatik Hipertrofik Pakimenenjit ve Ayırıcı Tanısı

Hülya MARAŞ GENÇ¹

Vugar ABBASALİYEV²

GİRİŞ

Hipertrofik pakimenenjit (HP), beyin ve/veya medulla spinalisin dura materinde lokal veya yaygın fibröz kalınlaşma ile karakterizedir ve bası etkisine bağlı semptom ve bulgular verir. HP enfeksiyöz, tümöral, romatolojik, ilaç veya diğer birçok etiolojiden kaynaklanabilir. Ayrıntılı tetkiklere rağmen etioloji aydınlatılamazsa idiyopatik hipertrofik pakimenenjit (İHP) olarak adlandırılır. İHP vakalarının birçoğunun son yıllarda yapılan çalışmalarla IgG4-ilişkili hastalıklara bağlı ortaya çıktığı gösterilmiştir. Erken tanı, uygun medikal ve/veya cerrahi tedavi uygulanması HP'nin yol açtığı nörolojik hasarı önleme açısından önemlidir.

TANIM VE ANATOMİ

Pakimenenjit dura materin kranial ve/veya spinal kısımlarının fibröz infiltrasyonu ile giden kronik inflamasyondur. Bu terim ilk kez 1869'da Charcot ve Joffrey tarafından spinal, 1949'da ise Naffziger ve Stern tarafından tanımlanan kranial pakimenenjit vakaları için kullanılmıştır.^{1,2} HP, normal kalınlığı 1 mm olan dura materin inflamatuvar ve/veya fibroz süreçler sonucu kranial kısımda 8-10mm, spinal kısımlarda 5-20 mm'ye

kadar varan, lokal veya difüz kalınlaşmasına neden olmaktadır.³⁻⁸ HP etiolojisinde altta yatan nedenler arasında enfeksiyöz, inflamatuvar, malignansi veya diğer nedenler bulunursa sekonder HP, ayrıntılı tetkiklerle belirgin bir neden gösterilemediği durumlarda ise primer veya idiyopatik hipertrofik pakimenenjit (İHP) tanımlaması kullanılmaktadır.⁹

Meninksler, beyni ve medulla spinalisi saran üç koruyucu doku katmanından oluşur. Dura mater, meninkslerin en dış ve en kalın olanıdır ve kafatasının iç tablasıyla yakından ilişkili yoğun bağ dokusundan oluşur. Diğer katmanlar, pia mater ve araknoid, çok daha incedir ve bu nedenle leptomeninksler olarak adlandırılır. Dural venöz sinüsler, dura materin iki tabakası (meningeal ve periosteal) arasında yer alır.⁷

Çok sayıda patolojik süreç, neoplazmalar, enfeksiyonlar ve otoimmünite dahil olmak üzere meninksleri hedef alır. Leptomenenjit terimi, pia mater ve/veya araknoidin etkilendiğini gösterirken, pakimenenjit dura hastalığını tanımlar. Dura, kranial sinirlerin proksimal kısmını, kavernöz sinüsü ve optik sinir kılıfını sardığı için, pakimenenjit bu yapılara zarar verebilir. Kranial bölgede diğer sık tutulan bir alan ise falks sereb-

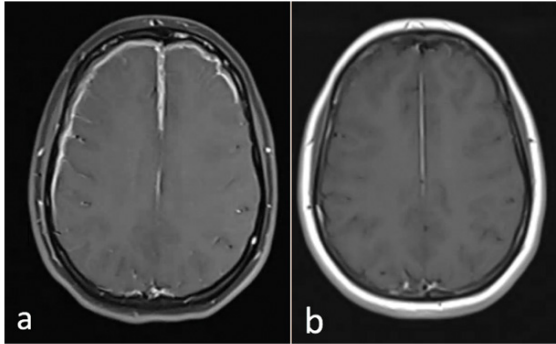
¹ Doç. Dr., İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., hulya.marasgenc@istanbul.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-8869-0277

² Uzm. Dr., İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., vugarabbasaliyev1@gmail.com, ORCID iD: 0009-0004-0978-9746

Tablo 3. Menenjiyal kontrastlanma yapan hastalıklar⁴⁵

Pakimenenjiyal kontrastlanma (dura+araknoid)	Leptomenenjiyal kontrastlanma (pia+ araknoid)
• Postoperatif • İntrakraniyal hipotansiyon • Enfeksiyon (osteomyelit veya sinüzite sekonder) • Neoplastik • Granulatoz hastalık (tüberküloz, sarkoidoz, Behçet hastalığı) • Ekstramedüller hematopoez • İdiyopatik hipertrofik pakimenenjit	• Meningoensefalit • Karsinomatozis • Granulatoz hastalık (tüberküloz, sarkoidoz, Behçet hastalığı) • Vasküler: kollateral akım (iskemi), artmış akım (dural fistül, Sturge Weber'in pial anjiyomu)

likler şunlardır: Ardışık koronal kesitlerde dural kontrastlanma, beyin sapı ön kesimini çevreleyen kontrastlanma, kraniyal sinirlerde anormal kontrastlanma veya kalınlaşma, FLAIR-ağırlıklı incelemelerde sulkal sinyal artışı.⁷ Leptomenenjiyal ve pakimenenjiyal kontrast tutulumu yapan farklı ve ortak hastalıklar tablo 3'te belirtilmiştir.



Şekil 1. IgG4 ilişkili hipertrofik pakimenenjit tanılı olguda T1-ağırlıklı kontrast sonrası görüntülemelerde, immun tedavi öncesinde (a) görülen pakimenenjiyal kontrastlanmanın, immun tedavi sonrasında (b) gerilediği gözlenmektedir.

TEDAVİ

İHP'nin tedavisi için standart bir yaklaşım rehberi bulunmamaktadır. Hem kraniyal hem de spinal İHP nörolojik defisitlere yol açabileceğinden, acil tedavi edilmelidir. İntravenöz metil-prednizolonun ağrı ataklarını azalttığı, nörolojik görüntüleme bulgularını iyileştirdiği ve nörolojik defisitleri iyileştirdiği gösterilmiştir. Akut tedavide 3-5 gün pulse steroid (30mg/kg/gün metil-prednisolon,

maksimum 1 gr) tedavisi verilir. Diğer immüno-süpresif ajanlar ve steroid koruyucu ajanlar (örneğin aziotiprin, metotreksat, siklofasmamid, mikofenolat mofetil) ek tedavi olarak kullanılabilir.^{36,46-48} Rituksimab, IgG4 patolojisiyle ilişkili HP'nin dirençli vakalarında faydalı olabilir. Çoğu hasta tıbbi tedavi ile iyileşebilse de uzun süre şiddetli fibrozisi olan hastalar steroidlere yanıt veremeyebilir ve etkilenen anatomik bölgeye bağlı olarak cerrahi müdahale medikal tedaviden daha uygun olabilir.⁴⁹⁻⁵¹ Şiddetli medulla spinalis veya sinir kökü basısı, veya ilerleyici nörolojik defisitleri olan İHP hastalarında, tekrarlamayı azaltmak ve kalan kitleyi ortadan kaldırmak için cerrahi dekompresyon ve kalınlaşmış dura eksizyonu ve ardından steroid tedavisi gerekebilir.^{8,52, 53}

KAYNAKLAR

1. Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lesions de la substance grise et des faisceaux anterolateraux de la moelle epiniere. Arch Physiol Norm Pathol. 1869;2: 354-67.
2. Naffziger HC, Stern WE. Chronic pachymeningitis; report of a case and review of the literature. Arch Neurol Psychiatry. 1949;62(4):383-411.
3. Olmos PR, Falko JM, Rea GL, Boesel CP, Chakeres DW, McGhee DB. Fibrosing Pseudotumor of the Sella and Parasellar Area Producing Hypopituitarism and Multiple Cranial Nerve Palsies. Neurosurgery. 1993;32(6):1015-21.
4. Friedman D, Flanders A, Tartaglino L. Contrast-enhanced MR imaging of idiopathic hypertrophic craniospinal pachymeningitis. American Journal of Roentgenology. 1993;160(4):900-1.
5. Sharma V, Newton G, Wahal KM. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis--an uncommon cause of cord compression. Indian J Pathol Microbiol. 1992;35(2):133-6.

6. De Kegel D, Vastmans J, Fehervary H, Depreitere B, Vander Sloten J, Famaey N. Biomechanical characterization of human dura mater. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018 Mar;79:122-34.
7. Dixon L, Lansley J, Hoskote J and Saada J. Skull and Brain. In Rafiee H (ed). Chapman & Nakielny's Aids to Radiological Differential Diagnosis, 7th ed. Philadelphia:Elsevier. 2020;13, 387-441.
8. Su J, Ren Q, Li P, et al. Clinical Observation of Various Types of Idiopathic Hypertrophic Cranial Pachymeningitis. *World Neurosurg*. 2024;181:e493-e503.
9. Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, Shah A, Mitnick HJ. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology*. 2004;62(5):686-94.
10. Botella C, Orozco M, Navarro J, Riesgo P. Idiopathic chronic hypertrophic craniocervical pachymeningitis: case report. *Neurosurgery*. 1994;35(6):1144-9.
11. Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(7):732-9.
12. Nicho N, Nozawa T, Murase A, et al. Difficulties of diagnosing idiopathic hypertrophic pachymeningitis in children: Case report and literature review. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2023;7(1):233-6.
13. Riku S, Kato S. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neuropathology*. 2003;23(4):335-44.
14. Yu H, Lu C, Duan W, et al. A selected case series of idiopathic hypertrophic pachymeningitis in a single center: Pathological characteristics and case-oriented review. *J Neuroimmunol*. 2023;383:578191.
15. Ashkenazi E, Constantini S, Pappo O, et al. Hypertrophic spinal pachymeningitis: report of two cases and review of the literature. *Neurosurgery*. 1991;28(5):730-2.
16. Chan SK, Cheuk W, Chan KT, Chan JKC. IgG4-related Sclerosing Pachymeningitis. *American Journal of Surgical Pathology*. 2009;33(8):1249-52.
17. Melenotte C, Seguier J, Ebbo M, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of IgG4-related pachymeningitis: From a national case registry and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):430-7.
18. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High Serum IgG4 Concentrations in Patients with Sclerosing Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(10):732-8.
19. Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, Clark SW. IgG4-Related Hypertrophic Pachymeningitis. *JAMA Neurol*. 2014;71(6):785.
20. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(3):679-87.
21. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *The Lancet*. 2015;385(9976):1460-71.
22. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(1):7-19.
23. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathology*. 2012;25(9):1181-92.
24. Masson C, Hénin D, Hauw JJ, Rey A, Raverdy P, Masson M. Cranial pachymeningitis of unknown origin. *Neurology*. 1993;43(7):1329.
25. Mamelak AN, Kelly WM, Davis RL, Rosenblum ML. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. *J Neurosurg*. 1993;79(2):270-6.
26. Michel D, Girard PF, Tommasi M, Masson R, Trillet M, Piccinali JP. [Intracranial granulomatous pachymeningitis with pseudotumoral symptomatology. Apropos of 4 cases]. *J Med Lyon*. 1969;50(162):545-8.
27. Saito T, Fujimori J, Yoshida S, Kaneko K, Kodera T. Case of cerebral venous thrombosis caused by MPO-ANCA associated hypertrophic pachymeningitis. *Rinsho Shinkeigaku*. 2014;54(10):827-830. doi:10.5692/clinical-neurol.54.827
28. Lam BL, Barrett DA, Glaser JS, Schatz NJ, Brown HH. Visual loss from idiopathic intracranial pachymeningitis. *Neurology*. 1994;44(4):694.
29. Nemzek W, Postma G, Poirier V, Hecht S. MR features of pachymeningitis presenting with sixth-nerve palsy secondary to sphenoid sinusitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(4 Suppl):960-3.
30. Choi IS, Park SC, Jung YK, Lee SS. Combined Therapy of Corticosteroid and Azathioprine in Hypertrophic Cranial Pachymeningitis. *Eur Neurol*. 2000;44(4):193-8.
31. Nakazaki H, Tanaka T, Isoshima A, Hida T, Nakajima M, Abe T. Idiopathic Hypertrophic Cranial Pachymeningitis With Perifocal Brain Edema. *Case Report. Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2000;40(4):239-43.
32. Shimatsu A, Oki Y, Fujisawa I, Sano T. Pituitary and Stalk Lesions (Infundibulo-hypophysitis) Associated with Immunoglobulin G4-related Systemic Disease: an Emerging Clinical Entity. *Endocr J*. 2009;56(9):1033-41.
33. Tsuchida K, Fukumura S, Yamamoto A, Akiyama Y, Hirano H, Tsutsumi H. Rapidly progressive fatal idiopathic hypertrophic pachymeningitis with brainstem involvement in a child. *Child's Nervous System*. 2018;34(9):1795-98.
34. Digman KE, Partington CR, Graves VB. MR Imaging of Spinal Pachymeningitis. *J Comput Assist Tomogr*. 1990;14(6):988-90.
35. Bernat JL, Sadowsky CH, Vincent FM, Nordgren RE, Margolis G. Sclerosing spinal pachymeningitis. A complication of intrathecal administration of Depo-Medrol for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976;39(11):1124-8.
36. Abrantes FF, Moraes MPM de, Rezende Filho FM, Pedrosa JL, Barsottini OGP. A clinical approach to hypertrophic pachymeningitis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(12):797-804.
37. Yao Y, Xu Y, Li X, et al. Clinical, imaging features and treatment response of idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;66:104026.
38. Senda M, Ueda A, Ito M, et al. Long-term response to immunotherapy in patients with hypertrophic pachymeningitis. *Fujita medical journal*. 2023;9(1):35-40.
39. Hosler MR, Turbin RE, Cho ES, Wolansky LJ, Frohman LP. Idiopathic Hypertrophic Pachymeningitis Mimicking Lymphoplasmacyte-Rich Meningioma. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2007;27(2):95-8.

40. Deprez M, Born J, Hauwaert C, Otto B, Reznik M. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis mimicking multiple meningiomas: case report and review of the literature. *Acta Neuropathol.* 1997;94(4):385-9.
41. Roche JC, Sánchez-Carteyron A, Mincholé E, Ara JR, Alarcia R. Reply: Idiopathic hypertrophic pachymeningitis mimicking neurosarcoidosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(6):825-6.
42. Ishiyama K, Okada M, Anzai N, Tashima M. Mantle cell lymphoma manifesting neurological symptoms similar to those of hypertrophic cranial pachymeningitis. *Rinsho Ketsueki.* 2011;52(11):1788-93.
43. Park IS, Kim H, Chung EY, Cho KW. Idiopathic Hypertrophic Cranial Pachymeningitis Misdiagnosed as Acute Subtentorial Hematoma. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010;48(2):181.
44. Norikane T, Yamamoto Y, Okada M, et al. Hypertrophic Cranial Pachymeningitis With IgG4-Positive Plasma Cells Detected by C-11 Methionine PET. *Clin Nucl Med.* 2012;37(1):108-9.
45. Kioumehri F, Dadsetan MR, Feldman N, et al. Post-contrast MRI of cranial meninges: leptomeningitis versus pachymeningitis. *J Comput Assist Tomogr.* 1995;19(5):713-20.
46. Rojana-udomsart A, Pulkes T, Viranuwatti K, Laothamatas J, Phudhichareonrat S, Witoonpanich R. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. *J Clin Neurosci.* 2008;15(4):465-9.
47. Ruiz-Sandoval JL, Bernard-Medina G, Ramos-Gomez EJ, et al. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis successfully treated with weekly subcutaneous methotrexate. *Acta Neurochir.* 2006;148(9):1011-4.
48. Assiotis A, Hadjivassiliou M. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis responsive to mycophenolate. *Acta Neurol Belg.* 2011;111(3):252-4.
49. Popkirov S, Kowalski T, Schlegel U, Skodda S. Immunoglobulin-G4-related hypertrophic pachymeningitis with antineutrophil cytoplasmic antibodies effectively treated with rituximab. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2015;22(6):1038-1040.
50. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis & Rheumatology.* 2015;67(7):1688-99.
51. Jang Y, Lee ST, Jung KH, Chu K, Lee SK. Rituximab Treatment for Idiopathic Hypertrophic Pachymeningitis. *Journal of Clinical Neurology.* 2017;13(2):155.
52. Hatano N, Behari S, Nagatani T, et al. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis: clinicoradiological spectrum and therapeutic options. *Neurosurgery.* 1999;45(6):1336-44.
53. Khalid A, Uche EO. Idiopathic Hypertrophic Cranial Pachymeningitis With Chiari Type I Malformation: Case Report and Review of the Literature. *Cureus.* 2022;14(8):e28466.



Bölüm 36

Nöroimmunolojik Hastalıklarda Tanısal Yaklaşım

Osman BÜYÜKŞEN¹

Ünsal YILMAZ²

GİRİŞ

Nöroimmünolojik hastalıklar, nöral yapılara karşı otoimmün aktivasyon sonucu ortaya çıkan bozukluklardır. Bu otoimmün aktivasyon sinir sistemini oluşturan hemen tüm yapılara karşı gelişebilmekte ve tüm anatomik lokalizasyonları tutabilmektedir. Genel olarak nöronlara karşı gelişenler otoimmün ensefalit, oligodentrosit, schwann hücreleri ve astrositlere karşı gelişenler demiyelinizan hastalık, vasküler yapılara karşı gelişenler de vaskülitlere neden olur. Doğru tanı ile tedavi süreci ve prognoz doğrudan etkileneceği için bu hastalarda tanısal yaklaşım son derece önem arz etmektedir. Ancak, bu hastalıklara hızlı ve kolay bir şekilde tanı koydurabilecek özgül tanısal biyobelirteçler çoğunlukla yoktur. Bu nedenle tanı, genellikle klinik, laboratuvar, nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik bulgularla oluşturulmuş tanı kriterlerine dayanır. Bu bulguların bazıları hem farklı nöroimmünolojik hem de diğer sistemlerin hastalıklarında da görülebilmesi nedeniyle ayırıcı tanının ayrıntılı olarak yapılması, otoimmün hastalıkların ortak tanı kriteri olan “tablonun başka bir hastalıkla daha iyi açıklanmaması” kriterinin de yerine getirilmesi açısından önemlidir. Bu bö-

lümde merkezi sinir sistemi (MSS) demiyelinizan hastalıkları ile otoimmün ensefalitlere tanısal yaklaşım ele alınacaktır. Periferik sinir sistemi ve sinir-kas kavşağı hastalıklarına yaklaşım başka bölümlerde ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

A. MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ DEMİYELİNİZAN HASTALIKLARI

Edinilmiş demiyelizan sendrom; immun aracılı olarak miyelin kılıfının primer olarak ya da astrosit veya mikrogliya hasarına sekonder olarak hasar görmesi sonrasında gelişen demiyelinizan hastalıkları içeren genel bir terimdir. Merkezi sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları beyin ve spinal kordun hemen hemen her bölgesini tutabilir. Tek bir bölgenin tutulumu monofokal, birden fazla bölgenin tutulumu multifokal demiyelinizan hastalık olarak tanımlanır. Bazıları monofazik olup hastanın hayatında bir daha tekrar etmezken, diğerleri tekrarlayan ataklar şeklinde (multifazik) seyreder. İlk kez 1868 yılında Charcot tarafından tanımlandıktan sonra, hemen hemen tüm multifazik MSS demiyelinizan hastalıkları multipl skleroz (MS) çatı tanısı altında toplanmıştır.¹ Ancak son yıllarda akuaporin-4 (AQP4) ve miyelin

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nöroloji Kliniği, osman.buyuksen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4264-0095

² Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nöroloji Kliniği, drunsalyilmaz@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-7256-8557

Tablo 15. Hashimoto ensefaliti tanı kriterleri⁴⁹**Aşağıdakilerin hepsi**

1. Ensefalopati ile birlikte nöbet, miyoklonus, halüsinasyon veya strok-benzeri ataklar
2. Subklinik veya hafif tiroid hastalığı (genellikle hipotiroidizm, nadiren hipertiroidizm)
3. Beyin MRG'nin normal olması veya nonspesifik bulguların olması
4. Serumda tiroid antikor (tiroid peroksidaz, tiroglobulin) olması*
5. Serum ve BOS'ta nöronal antikor olmaması

Tablo 16. Antikor negatif kuvvetle muhtemel otoimmün ensefalit tanı kriterleri⁴⁹**Aşağıdakilerin hepsi**

1. Subakut başlangıçlı (<3 ay) çalışan (kısa dönem) bellek kaybı, mental değişiklik veya psikiyatrik semptomlar
2. İyi tanımlanmış Otoimmün ensefalitlerin dışlanması (limbik ensefalit, Bickerstaff's ensefaliti, ADEM gibi)
3. BOS ve kanda bilinen otoimmün ensefalit antikorlarının negatif olması ve aşağıdakilerden en az ikisinin olması
 1. Otoimmün ensefalit ile uyumlu MRG bulguları*
 2. BOS'ta pleositoz, OKB ve/veya yüksek IgG indeksi
 3. Beyin biyopsisinde inflamatuvar değişiklikler olması ve tümör gibi diğer patolojilerin olmaması

*Bazı mitokondriyal ve metabolik hastalıklar, otoimmün ensefalitte benzer simetrik veya asimetrik MRG anormalliklerine ve BOS bulgularına yol açabilir.

KAYNAKLAR

1. Lubetzki C. 150 years since Charcot's lectures on multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2018;17(12):1041. doi:10.1016/S1474-4422(18)30410-1
2. Hacohen Y, Mankad K, Chong WK, et al. Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in children. *Neurology.* 2017;89(3):269-278. doi:10.1212/WNL.00000000000004117
3. Okuda DT, Lebrun-Frény C. Radiologically isolated syndrome in the spectrum of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2024;30(6):630-636. doi:10.1177/13524585241245306
4. Luchesa Smith A, Sudarsan N, Hemingway C, Lim M. Diagnosis and management of multiple sclerosis and other relapsing demyelinating disease in childhood. *Arch Dis Child.* 2022;107(3):216-222. doi:10.1136/archdischild-2021-321911
5. Duignan SM, Hemingway CA. Paediatric acquired demyelinating syndromes. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2019;29(11):468-475. doi:https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.07.010
6. Hahn JS, Pohl D, Rensel M, Rao S. Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;68(16 Suppl 2):S13-22. doi:10.1212/01.wnl.0000259403.31527.ef
7. Redenbaugh V, Fryer JP, Cacciaguerra L, et al. Diagnostic Utility of MOG Antibody Testing in Cerebrospinal Fluid. *Ann Neurol.* 2024;96(1):34-45. doi:10.1002/ana.26931
8. Carta S, Cobo Calvo Á, Armangué T, et al. Significance of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies in CSF: A Retrospective Multicenter Study. *Neurology.* 2023;100(11):e1095-e1108. doi:10.1212/WNL.0000000000201662
9. Akaishi T, Takahashi T, Misu T, et al. Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurology.* 2021;97(1):e1-e12. doi:10.1212/WNL.00000000000012175
10. Yılmaz Ü. The diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) in children. *Explor Neurol Ther.* 2024;4:38-54. https://doi.org/10.37349/ent.2024.00069.
11. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* Published online January 2023. doi:10.1016/S1474-4422(22)00431-8
12. Waters PJ, Komorowski L, Woodhall M, et al. A multicenter comparison of MOG-IgG cell-based assays. *Neurology.* 2019;92(11):e1250-e1255. doi:10.1212/WNL.0000000000007096
13. Giri PP, Bhattayacharya S, Das D, Mukhopadhyaya S. Acute disseminated encephalomyelitis: A clinical and neuroradiological profile of pediatric patients. *Neurol India.* 2016;64(6):1187-1192. doi:10.4103/0028-3886.193808
14. Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. *Child.* 2021;8(4). doi:10.3390/children8040280
15. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013;19(10):1261-1267. doi:10.1177/1352458513484547
16. Tenembaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology.* 2007;68(16 Suppl 2):S23-36. doi:10.1212/01.wnl.0000259404.51352.7f
17. da Rocha AJ, Barros BRC, Guedes BVS, Maia ACMJ. Idiopathic Inflammatory Demyelinating Disorders of the Central Nervous System in Children. *Top Magn Reson Imaging.* 2011;22(5):223-237. doi:10.1097/RMR.0b013e3182972c03
18. Hung PC, Wang HS, Chou ML, Lin KL, Hsieh MY, Wong AM. Acute disseminated encephalomyelitis in children: a single institution experience of 28 patients. *Neuropediatrics.* 2012;43(2):64-71. doi:10.1055/s-0032-1309309

19. Cole J, Evans E, Mwangi M, Mar S. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria. *Pediatr Neurol.* 2019;100:26-34. doi:10.1016/j.pediatr-neurol.2019.06.017
20. Wong YYM, Hacohen Y, Armangue T, et al. Paediatric acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis: disease course, treatment response and outcome. *Eur J Neurol.* 2018;25(5):782-786. doi:10.1111/ene.13602
21. Huppke P, Gärtner J. A practical guide to pediatric multiple sclerosis. *Neuropediatrics.* 2010;41(4):157-162. doi:10.1055/s-0030-1267155
22. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
23. Gaudio CM, Mar S, Casper TC, et al. MOG and AQP4 Antibodies among Children with Multiple Sclerosis and Controls. *Ann Neurol.* 2023;93(2):271-284. doi:10.1002/ana.26502
24. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2006;13(9):913-922. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01493.x
25. Petzold A. Applying the 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2018;17(6):496-497. doi:10.1016/S1474-4422(18)30159-5
26. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation.* 2013;10:8. doi:10.1186/1742-2094-10-8
27. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet (London, England).* 2004;364(9451):2106-2112. doi:10.1016/S0140-6736(04)17551-X
28. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177-189. doi:10.1212/WNL.0000000000001729
29. Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol.* 2023;270(7):3341-3368. doi:10.1007/S00415-023-11634-0
30. Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology.* 2017;89(9):900-908. doi:10.1212/WNL.0000000000004312
31. Kunchok A, Chen JJ, Saadeh RS, et al. Application of 2015 Seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Diagnostic Criteria for Patients With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol.* 2020;77(12):1572-1575. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2743
32. Kuroda H, Fujihara K. Children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies-associated disease: relation of phenotypes to central nervous system myelin maturation. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(4):339-340.
33. Hacohen Y, Absoud M, Deiva K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies are associated with a non-MS course in children. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2015;2(2):e81. doi:10.1212/NXI.0000000000000081
34. Waters P, Woodhall M, O'Connor KC, et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2015;2(3):e89. doi:10.1212/NXI.0000000000000089
35. Xu Y, Meng H, Fan M, et al. A Simple Score (MOG-AR) to Identify Individuals at High Risk of Relapse After MOGAD Attack. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2024;11(6):e200309. doi:10.1212/NXI.000000000000200309
36. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(2):89-102. doi:10.1038/s41582-018-0112-x
37. de Mol CL, Wong Y, van Pelt ED, et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Mult Scler.* 2020;26(7):806-814. doi:10.1177/1352458519845112
38. Kidd D, Burton B, Plant GT, Graham EM. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain.* 2003;126(Pt 2):276-284. doi:10.1093/brain/awg045
39. Lee H, Kim B, Waters P, et al. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION): a manifestation of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies. Published online 2018:1-9.
40. Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S, Stathopoulos P, Reindl M, Dalakas MC. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2015;2(4):e131. doi:10.1212/NXI.0000000000000131
41. Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernandez 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. doi:10.1016/s1474-4422(19)30488-0
42. Wegener-Panzer A, Cleaveland R, Wendel E-M, et al. Clinical and imaging features of children with autoimmune encephalitis and MOG antibodies. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2020;7(4). doi:10.1212/NXI.0000000000000731
43. Bruijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 - Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol EJPJ Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2020;29:2-13. doi:10.1016/j.ejpn.2020.10.006
44. Foadelli T, Gastaldi M, Scanzin S, Franciotta D, Savasta S. Seizures and myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies: Two paradigmatic cases and a review of the literature. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;41:102011. doi:10.1016/j.msard.2020.102011

45. Armangue T, Capobianco M, de Chalus A, Laetitia G, Deiva K. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 3 - Biomarkers of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2020;29:22-31. doi:10.1016/j.ejpn.2020.11.001
46. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis.* 2013;57(8):1114-1128. doi:10.1093/cid/cit458
47. Britton PN, Eastwood K, Paterson B, et al. Consensus guidelines for the investigation and management of encephalitis in adults and children in Australia and New Zealand. *Intern Med J.* 2015;45(5):563-576. doi:10.1111/imj.12749
48. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1338(1):94-114. doi:10.1111/nyas.12553
49. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404. doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9
50. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2020;7(2). doi:10.1212/NXI.0000000000000663
51. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med.* 2018;378(9):840-851. doi:10.1056/NEJMr1708712
52. Wright MA, Trandafir CC, Nelson GR, Hersh AO, Inman CJ, Zielinski BA. Diagnosis and Management of Suspected Pediatric Autoimmune Encephalitis: A Comprehensive, Multidisciplinary Approach and Review of Literature. *J Child Neurol.* 2022;37(4):303-313. doi:10.1177/08830738211064673
53. Dahm L, Ott C, Steiner J, et al. Seroprevalence of auto-antibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol.* 2014;76(1):82-94. doi:10.1002/ana.24189
54. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(7):757-768. doi:10.1136/jnnp-2020-325300
55. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain.* 2008;131(Pt 10):2553-2563. doi:10.1093/brain/awn183
56. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):63-74. doi:10.1016/S1474-4422(10)70253-2
57. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):157-165. doi:10.1016/S1474-4422(12)70310-1
58. Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol.* 2014;75(3):411-428. doi:10.1002/ana.24117
59. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-499. doi:10.1210/jcem.87.2.8182



Bölüm 37

Nöroimmünolojik Hastalıklarda Temel Laboratuvar Testleri

Mehmet Fatih YETKİN¹

GİRİŞ

Nöroimmünolojik hastalıklar, immün sistem ile merkezi sinir sistemi (MSS) arasındaki karmaşık etkileşimlerin bir sonucu olarak ortaya çıkan, genellikle tanı ve tedavide ciddi zorluklar barındıran klinik durumlardır. Nöroimmünolojik hastalıklarda kullanılan laboratuvar testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü, doğru bir tanıya ulaşmak için elzemdir. Anti-AQP4 ve anti-MOG antikorları gibi biyobelirteçler, hastalık spektrumlarının tanımlanmasını kolaylaştırırken, oligoklonal bantlar (OKB) ve IgG indeksi gibi klasik parametreler ise daha geniş bir bağlamda intratekal immün aktivasyonu göstermektedir. Bununla birlikte, bu testlerin klinik, radyolojik ve diğer diagnostik yöntemlerle birlikte dikkatli bir şekilde yorumlanması gereklidir; zira yanlış pozitif ve negatif sonuçlar tanısız süreci olumsuz etkileyebilir.¹

Multipl Skleroz (MS), Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozuklukları(NMOSD) ve otoimmün ensefalit gibi nöroimmünolojik hastalıklar, karmaşık ve sıklıkla örtüşen klinik tabloları nedeniyle önemli tanısız zorluklar arz etmektedir. Bu hastalıklarda doğru tanı büyük ölçüde klinik öykü, nörogörüntüleme bulguları ve hedefe yöne-

lik laboratuvar incelemelerinin entegrasyonuna dayanır.¹ Laboratuvar testleri, nöroimmünolojik hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısında çok önemli bir rol oynamakta, altta yatan immün düzensizlik hakkında değerli bilgiler sağlamakta ve uygun tedavi stratejilerine rehberlik etmeye yardımcı olmaktadır.²

Laboratuvar verilerinin ayrıntılı bir klinik değerlendirme ile dikkatli bir şekilde yorumlanması, nöroimmünolojik bozukluklarda doğru tanıya ulaşmak için esastır. Sonuçların yorumlanması nüanslı olabileceğinden ve sistematik bir yaklaşım gerektirdiğinden, klinisyenler laboratuvar testlerinin potansiyel tuzaklarının ve sınırlamalarının farkında olmalıdır. Belirli otoantikörlerin varlığı spesifik bir nöroimmünolojik durumu düşündürebilirken, bunların yokluğu tanıyı kesin olarak dışlamaz. Ayrıca, semptom sunumunun zamansal seyri ve laboratuvar bulgularının gelişimi, altta yatan patofizyolojiye ilişkin önemli ipuçları sağlayabilir ve tanısız çalışmaya rehberlik edebilir.³

Nöroimmünoloji alanındaki son gelişmeler, immün sistem ile MSS arasındaki kapsamlı etki-leşime dair bilgilerimizi artırmış ve bu duruma-

¹ Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD., mfyetkin@erciyes.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2541-7107

KAYNAKLAR

1. Abbateamarco JR, Rodenbeck SJ, Day GS, Titulaer MJ, Yeshokumar AK, Clardy SL. Autoimmune neurology: the need for comprehensive care. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2021;8(5):e1033.
2. Clardy SL, Smith TL. Therapeutic approach to autoimmune neurologic disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2024;30(4):1226-58.
3. López-Chiriboga AS, Flanagan EP, editors. Diagnostic and therapeutic approach to autoimmune neurologic disorders. *Seminars in Neurology*; 2018: Thieme Medical Publishers.
4. Teleanu RI, Niculescu A-G, Vladacenco OA, Roza E, Perjoc R-S, Teleanu DM. The state of the art of pediatric multiple sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(9):8251.
5. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Husaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine*. 2024;103(8):e37297.
6. Uzawa A, Oertel FC, Mori M, Paul F, Kuwabara S. NMOSD and MOGAD: an evolving disease spectrum. *Nature Reviews Neurology*. 2024;1-18.
7. Zhu Y, Wang B, Hao Y, Zhu R. Clinical features of myasthenia gravis with neurological and systemic autoimmune diseases. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1223322.
8. Verma N, Jaffer MH, Kolli AS, Mokhtari S, editors. Updates in the Management of Paraneoplastic Syndrome. *Seminars in Neurology*; 2024: Thieme Medical Publishers, Inc.
9. Shastri A, Al Aiyan A, Kishore U, Farrugia ME. Immune-mediated neuropathies: pathophysiology and management. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(8):7288.
10. Rodin RE, Chitnis T. Soluble biomarkers for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a mini review. *Frontiers in Neurology*. 2024;15:141535.
11. Carta S, Dinoto A, Capobianco M, Valentino P, Montarolo F, Sala A, et al. Serum biomarker profiles discriminate AQP4 seropositive and double seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum disorder. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2023;11(1):e200188.
12. Kümpfel T, Giehlhuber K, Aktas O, Ayzenberg I, Belmann-Strobl J, Häußler V, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)—revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *Journal of Neurology*. 2024;271(1):141-76.
13. Corbali O, Chitnis T. Pathophysiology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease. *Frontiers in Neurology*. 2023;14:1137998.
14. 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. *The Lancet Neurology*. 2023;22(3):268-82.
15. Forcadela M, Rocchi C, San Martin D, Gibbons EL, Wells D, Woodhall MR, et al. Timing of MOG-IgG testing is key to 2023 MOGAD diagnostic criteria. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2023;11(1):e200183.
16. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2006;13(9):913-22.
17. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 2005;62(6):865-70.
18. Jesse S, Brettschneider J, Süßmuth SD, Landwehrmeyer BG, von Arnim CA, Ludolph AC, et al. Summary of cerebrospinal fluid routine parameters in neurodegenerative diseases. *J Neurol*. 2011;258(6):1034-41.
19. 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;9(5):267-76.
20. Vecchio D, Puricelli C, Virgilio E, Passarelli F, Guida S, Naldi P, et al. Kappa index for multiple sclerosis diagnosis: an accurate biomarker of intrathecal synthesis. *J Neurol*. 2024;272(1):30.
21. Ferriz J, Guallart C, Timoneda P, Fandos M, Lopez-Arqueros J, Sierra-Rivera A, et al. Diagnostic approach for multiple sclerosis: optimizing algorithms for intrathecal synthesis of immunoglobulins. *Lab Med*. 2024.
22. Sarthou A, Chrétien P, Giorgi L, Chiron A, Leroy C, Horellou P, et al. The kappa free light chains index is an accurate diagnostic biomarker for paediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2024;30(11-12):1436-44.
23. Monreal E, Fernández-Velasco JI, García-Soidán A, Sainz de la Maza S, Espiño M, Villarrubia N, et al. Establishing the best combination of the kappa free light chain index and oligoclonal bands for an accurate diagnosis of multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2023;14:1288169.
24. Brownlee WJ, Vidal-Jordana A, Shatila M, Strijbis E, Schoof L, Killestein J, et al. Towards a Unified Set of Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*. 2024.
25. Mishra AK, Varma A. Myasthenia Gravis: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(12):e50017.
26. Lazaridis K, Tzartos SJ. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. *Front Immunol*. 2020;11:212.
27. Trakas N, Tzartos SJ. Immunostick ELISA for rapid and easy diagnosis of myasthenia gravis. *J Immunol Methods*. 2018;460:107-12.
28. Bokoliya S, Patil S, Nagappa M, Taly A. A Simple, Rapid and Non-Radiolabeled Immune Assay to Detect Anti-AChR Antibodies in Myasthenia Gravis. *Lab Med*. 2019;50(3):229-35.
29. Kaminski HJ, Sikorski P, Coronel SI, Kusner LL. Myasthenia gravis: the future is here. *J Clin Invest*. 2024;134(12).

30. Trakas N, Zisimopoulou P, Tzartos SJ. Development of a highly sensitive diagnostic assay for muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) autoantibodies in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2011;240-241:79-86.
31. Pascual-Goñi E, Caballero-Ávila M, Querol L. Antibodies in Autoimmune Neuropathies: What to Test, How to Test, Why to Test. *Neurology*. 2024;103(4):e209725.
32. Martín-Aguilar L, Lleixà C, Pascual-Goñi E. Autoimmune nodopathies, an emerging diagnostic category. *Curr Opin Neurol*. 2022;35(5):579-85.
33. Gupta P, Mirman I, Shahar S, Dubey D. Growing Spectrum of Autoimmune Nodopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023;23(5):201-12.
34. Ricken G, Schwaiger C, De Simoni D, Pichler V, Lang J, Glatter S, et al. Detection Methods for Autoantibodies in Suspected Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol*. 2018;9:841.
35. Gilligan M, McGuigan C, McKeon A. Autoimmune central nervous system disorders: Antibody testing and its clinical utility. *Clin Biochem*. 2024;126:110746.
36. McKeon A, Pittock SJ. Overview and Diagnostic Approach in Autoimmune Neurology. *Continuum (Minneap Minn)*. 2024;30(4):960-94.
37. Zekeridou A. Paraneoplastic Neurologic Disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2024;30(4):1021-51.
38. Verma N, Jaffer MH, Kolli AS, Mokhtari S. Updates in the Management of Paraneoplastic Syndrome. *Semin Neurol*. 2024;44(1):36-46.
39. Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2022;22(1):19-31.



Bölüm 38

Nöroimmünolojik Hastalıklarda Radyolojik Yaklaşım ve Tanısal İpuçları

Aziz Anıl TAN¹

Hüseyin TAN²

GİRİŞ

Çocukluk çağı nöroimmünolojik hastalıkları immünolojik bozukluklara sekonder ortaya çıkan heterojen bir grup hastalıktır. Erken dönemde tanınması ve uygun tedavisi birçok durumda ileri dönemde ortaya çıkabilecek kronik sekellerin en aza indirgenmesi için önemlidir. Bu heterojen hastalık grubunu altta yatan immünolojik bozukluk mekanizmasına göre immün hücre aracılıklı, antikor aracılıklı, enfeksiyon ilişkili, genetik temelli immünolojik, paraneoplastik ve tam bilinmemekle birlikte muhtemel nöroimmün mekanizma ile ortaya çıkan hastalıklar olarak ayırmak mümkündür. Bu şekilde bir sınıflandırma klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak örtüşebilen bu hastalıkların ayırımına yönelik genel bir perspektif sunabilir.^{1,2}

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nöroimmün hastalık şüphesi olan çocuklarda önemli bir nöroradyolojik görüntüleme yöntemidir. Bununla birlikte bu hasta grubunda MRG normal olabilir. Anormal MRG bulguları olan hastalarda lezyonların paternleri, tutulum bölgeleri, spinal kordda tutulum uzunluğu gibi özellikler tanı koymada önemli yere sahiptir. Yine za-

man içerisinde MRG bulgularının değişimi tanı koymada aydınlatıcıdır.^{1,3}

Bu bölümde başlıca nöroimmünolojik hastalıkların radyolojik bulguları ve radyolojik tanısal ipuçları ele alınacaktır.

Kazanılmış Demiyelinizan Sendromlarda Radyolojik Görüntüleme

Bu terim akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), klinik izole sendrom (KİS), nöromyelitis optika spektrum bozuklukları (NMOSD), multipl skleroz (MS) ve myelin oligodendrosit glikoprotein antikorlu ilişkili hastalık (MOGAD) tanılarını muhteva eder.^{2,4} Bu tanımlar aslında geniş bir klinik spektrumu temsil etmekte olup zaman zaman birbirleriyle örtüşmektedirler.⁵

Klinik İzole Sendrom (KİS)

İlk demiyelinizan atakta ADEM, MS veya NMOSD kriterlerini karşılamayan hastalarda tanı olarak KİS düşünülür. KİS optik nörit, transvers myelit, beyin sapı veya supratentoryal lezyonlara bağlı klinik ile kendini gösterir.⁴

Pediyatrik KİS ilk kez 2007 yılında tanımlanmış olup 2012 yılında tanımlanan 4 kriteri de sağ-

¹ Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD., azizaniiltan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0099-7707

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bölümü, htan@atauni.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3331-1828

Anti-GABA_A Reseptör Ensefaliti

GABA; beyinde temel inhibitör nörotransmitterdir. GABA_A Reseptörü klorun hücre içine akışını izin veren iyon kanalıdır. Bu mekanizma ile sinaptik inhibisyon yapar. Anti-GABA_A Reseptör ensefalitinde akut olarak gelişen refrakter nöbetler, status epileptikus ve epilepsia parsiyalis continua dikkat çeker. Bazen katatoni ve ensefalopati ile kendini gösteren otoimmün ensefalit tipidir. Timoma özellikle yetişkin hastalarda en sık görülen neoplastik patolojidir. İmmünoterapiye yanıt verirler, ancak nöbetler genelde dirençlidir.^{100,101}

Çoğunlukla tanı anında görüntüleme bulgusu vermeyen ve daha çok limbik sistemi tutma eğiliminde olan birçok diğer otoimmün ensefalitin aksine bu otoimmün ensefalitte limbik bölge dışında da yaygın multifokal kortikal ve subkortikal T2/FLAIR hiperintens lezyonlar görülmektedir.^{96,102}

Anti-VGKC Ensefalit

Bu grup ensefalitler limbik ensefalit yapar. Klinik olarak nöbet, bilişsel disfonksiyon ve nöropsikiyatrik semptom ve bulgulara yol açar. Voltaj bağımlı potasyum kanalı antikorları; anti-LGI1 ve anti-caspr2 antikorlarından ibarettir.⁹⁸

Anti-LGI1 Ensefaliti

Nöronal protein olan LGI1 normal şartlarda pre- ve postsinaptik membranda inhibitör etki oluşturur. LGI1'e karşı gelişen antikorlar bu inhibitör etkiyi bozarak nöronal eksitabiliteye yol açar.¹⁰³ Anti-LGI1 ensefalit yetişkinlerde daha sık görülür. Çocuklarda nadirdir. Klinik bulgular nöbet, psikiyatrik semptomlar ve kognitif fonksiyon bozukluklarıdır. Hiponatremi %60 oranında görülür. Fasiyobrakial distonik nöbetler bu ensefalit tipinde patognomoniktir.⁹⁸ Tanı anında MRG normal olabilir. MRG bulgusu genellikle mezial temporal alanda T2 ve FLAIR sekanslarda hiperintens lezyonlar olarak ortaya çıkar.²

Bunların dışında çocukluk çağında nadir olarak izlenen anti-GABA_B, anti-AMPA, anti-dopamin D2 reseptör ensefaliti gibi ensefalitlerde MRG bulguları normal olabileceği gibi anti-GABA_B, anti-AMPA da mezial temporal ve diğer alanlarda T2/FLAIR hiperintensiteleri, anti-dopamin D2 reseptör ensefalitinde bazal gangliyonlarda T2/FLAIR hiperintensitesi görülebilmektedir.²

KAYNAKLAR

1. Wells E, Hacohen Y, Waldman A, et al. Neuroimmune disorders of the central nervous system in children in the molecular era. *Nat Rev Neurol*. 2018 Jul;14(7):433-445.
2. Matricardi S, Farello G, Savasta S, Verrotti A. Understanding Childhood Neuroimmune Diseases of the Central Nervous System. *Front Pediatr*. 2019 Dec 19;7:511.
3. Luchesa Smith A, Sudarsan N, Hemingway C, Lim M. Diagnosis and management of multiple sclerosis and other relapsing demyelinating disease in childhood. *Arch Dis Child*. 2022 Mar;107(3):216-222.
4. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013 Sep;19(10):1261-7.
5. Midaglia L, Felipe-Rucián A, Delgado Alvarez I, Montalban X, Tintoré M. Diagnostic challenge in children with an acquired demyelinating syndrome: an illustrative case report. *Front Neurosci*. 2023 Jul 20;17:1205065.
6. Padilha IG, Fonseca APA, Pettengill ALM, et al. Pediatric multiple sclerosis: from clinical basis to imaging spectrum and differential diagnosis. *Pediatr Radiol*. 2020 May;50(6):776-792.
7. Pratt LT, Meirson H, Shapira Rootman M, Ben-Sira L, Shiran SI. Radiological features in pediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease-diagnostic criteria and lesion dynamics. *Pediatr Radiol*. 2024 Sep 7;Epub ahead of print.
8. Jeong A, Oleske DM, Holman J. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature. *J Child Neurol*. 2019 Oct;34(12):705-712.
9. Broia W, Steinborn B. Pediatric multiple sclerosis - current status of epidemiology, diagnosis and treatment. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(6):508-517.
10. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017 Apr 1;389(10076):1336-1346.
11. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Husaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Feb 23;103(8):e37297.

12. McKay KA, Manouchehrinia A, Berrigan L, Fisk JD, Olsson T, Hillert J. Long-term Cognitive Outcomes in Patients With Pediatric-Onset vs Adult-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019 Sep 1;76(9):1028-1034.
13. Waldman A, Ness J, Pohl D, et al. Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. *Neurology.* 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S74-81.
14. Barraza G, Deiva K, Husson B, Adamsbaum C. Imaging in Pediatric Multiple Sclerosis : An Iconographic Review. *Clin Neuroradiol.* 2021 Mar;31(1):61-71.
15. Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol.* 2015 Aug;11(8):471-82.
16. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology.* 1999 Aug 11;53(3):448-56.
17. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Mar;37(3):394-401.
18. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173.
19. Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, et al. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011 Dec;10(12):1065-73.
20. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 May 1;8(5):a028969.
21. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016 Mar;15(3):292-303.
22. Gawne-Cain ML, O'Riordan JI, Thompson AJ, Moseley IF, Miller DH. Multiple sclerosis lesion detection in the brain: a comparison of fast fluid-attenuated inversion recovery and conventional T2-weighted dual spin echo. *Neurology.* 1997 Aug;49(2):364-70.
23. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009 Jan;66(1):54-9.
24. Verhey LH, Branson HM, Makhija M, Shroff M, Banwell B. Magnetic resonance imaging features of the spinal cord in pediatric multiple sclerosis: a preliminary study. *Neuroradiology.* 2010 Dec;52(12):1153-62.
25. van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology.* 1998 May;50(5):1282-8.
26. Chabas D, Castillo-Trivino T, Mowry EM, Strober JB, Glenn OA, Waubant E. Vanishing MS T2-bright lesions before puberty: a distinct MRI phenotype? *Neurology.* 2008 Sep 30;71(14):1090-3.
27. Riva D, Chiapparini L, Pollo B, Balestrini MR, Massimino M, Milani N. A case of pediatric tumefactive demyelinating lesion misdiagnosed and treated as glioblastoma. *J Child Neurol.* 2008 Aug;23(8):944-7.
28. Poretti A, Chalian M, Meoded A, Huisman TA. Tumor-like lesions of the pediatric brain. *J Pediatr Neuro-radiol.* 2012;1: 261-7.
29. Rojas JI, Patrucco L, Míguez J, Besada C, Cristiano E. Brain atrophy in radiologically isolated syndromes. *J Neuroimaging.* 2015 Jan-Feb;25(1):68-71.
30. Radue EW, Barkhof F, Kappos L, et al. Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Neurology.* 2015 Feb 24;84(8):784-93.
31. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007 Feb 27;68(9):634-42.
32. Sanfilippo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology.* 2006 Mar 14;66(5):685-92.
33. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol.* 2008 Sep;64(3):255-65.
34. Sudhakar SV, Muthusamy K, Mani S, Gibikote S, Shroff M. Imaging in Pediatric Demyelinating and Inflammatory Diseases of the Brain- Part 1. *Indian J Pediatr.* 2016 Sep;83(9):952-64.
35. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011 May;10(5):436-45.
36. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS; International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology.* 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S23-36.
37. Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B, Suissa S, Tardieu M; Neuropediatric KIDSEP Study Group of the French Neuropediatric Society. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *Eur J Paediatr Neurol.* 2007 Mar;11(2):90-5.
38. Pavone P, Pettoello-Mantovano M, Le Pira A, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term prospective study and meta-analysis. *Neuropediatrics.* 2010 Dec;41(6):246-55.
39. Server Alonso A, Sakinis T, Pfeiffer HCV, Sandvig I, Barlinn J, Marthinsen PB. Understanding Pediatric Neuroimmune Disorder Conflicts: A Neuroradiologic Approach in the Molecular Era. *Radiographics.* 2020 Sep-Oct;40(5):1395-1411.
40. Brenton JN. Pediatric Acquired Demyelinating Disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2022 Aug 1;28(4):1104-1130.
41. Lee YJ. Acute disseminated encephalomyelitis in children: differential diagnosis from multiple sclerosis on the basis of clinical course. *Korean J Pediatr.* 2011 Jun;54(6):234-40.

42. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*. 2009 Mar 17;72(11):968-73.
43. Tenenbaum S, Yeh EA; Guthy-Jackson Foundation International Clinical Consortium (GJCF-ICC). Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis. *Front Pediatr*. 2020 Jun 25;8:339.
44. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12.
45. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89.
46. Chitnis T, Ness J, Krupp L, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. *Neurology*. 2016 Jan 19;86(3):245-52.
47. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006 May 23;66(10):1485-9.
48. Kim W, Park MS, Lee SH, et al. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Mult Scler*. 2010 Oct;16(10):1229-36.
49. Kim JE, Kim SM, Ahn SW, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2011;302:43-48.
50. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*. 2015 Mar 17;84(11):1165-73.
51. Dutra BG, da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM Júnior. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis. *Radiographics*. 2018 Jan-Feb;38(1):169-193.
52. Mealy MA, Whetstone A, Orman G, Izbudak I, Calabresi PA, Levy M. Longitudinally extensive optic neuritis as an MRI biomarker distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2015 Aug 15;355(1-2):59-63.
53. Pekcevik Y, Mitchell CH, Mealy MA, et al. Differentiating neuromyelitis optica from other causes of longitudinally extensive transverse myelitis on spinal magnetic resonance imaging. *Mult Scler*. 2016 Mar;22(3):302-11.
54. Tenenbaum S, Chitnis T, Nakashima I, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S59-66.
55. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol*. 2020 Jun 26;11:501.
56. 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.
57. de Mol CL, Wong Y, van Pelt ED, et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Mult Scler*. 2020 Jun;26(7):806-814.
58. O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL, et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med*. 2007 Feb;13(2):211-7.
59. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol*. 2023 Mar;22(3):268-282.
60. Bruijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 - Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Nov;29:2-13.
61. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. *Front Neurol*. 2022 Jun 17;13:885218.
62. Baumann M, Sahin K, Lechner C, 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;86(3):265-72.
63. Hacohen Y, Rossor T, Mankad K, et al. 'Leukodystrophy-like' phenotype in children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Apr;60(4):417-423.
64. Baumann M, Grams A, Djurdjevic T, et al. MRI of the first event in pediatric acquired demyelinating syndromes with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol*. 2018 Apr;265(4):845-855.
65. Fadda G, Brown RA, Longoni G, et al. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Mar;2(3):191-204.
66. Ferilli MAN, Paparella R, Morandini I, et al. Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Case Series and Literature Review. *Life (Basel)*. 2021 Dec 23;12(1):19.
67. Quack L, Glatter S, Wegener-Panzer A, et al. Autoantibody status, neuroradiological and clinical findings in children with acute cerebellitis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2023 Nov;47:118-130.
68. Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, et al. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Jan 16;4(2):e322.
69. Budhram A, Mirian A, Sharma M. Meningo-cortical manifestations of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: Review of a novel clinico-radiographic spectrum. *Front Neurol*. 2022 Oct 20;13:1044642.
70. Tzanetakos D, Tzartos JS, Vakrakou AG, et al. Cortical involvement and leptomeningeal inflammation in mye-

- lin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease: A three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery MRI study. *Mult Scler.* 2022 Apr;28(5):718-729.
71. Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 Apr;22(4):470-82.
 72. Petzold A, Fraser CL, Abegg M, et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. *Lancet Neurol.* 2022 Dec;21(12):1120-1134.
 73. Salama S, Khan M, Shanечи A, Levy M, Izbudak I. MRI differences between MOG antibody disease and AQP4 NMOSD. *Mult Scler.* 2020 Dec;26(14):1854-1865.
 74. Wendel EM, Baumann M, Barisic N, et al. High association of MOG-IgG antibodies in children with bilateral optic neuritis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Jul;27:86-93.
 75. Chen JJ, Flanagan EP, Jitrapakulsan J, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues, and Outcome. *Am J Ophthalmol.* 2018 Nov;195:8-15.
 76. Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, et al. Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody. *JAMA Neurol.* 2019 Mar 1;76(3):301-309.
 77. Fadda G, Alves CA, O'Mahony J, et al. Comparison of Spinal Cord Magnetic Resonance Imaging Features Among Children With Acquired Demyelinating Syndromes. *JAMA Netw Open.* 2021 Oct 1;4(10):e2128871.
 78. Fadda G, Flanagan EP, Cacciaguerra L, et al. Myelitis features and outcomes in CNS demyelinating disorders: Comparison between multiple sclerosis, MOGAD, and AQP4-IgG-positive NMOSD. *Front Neurol.* 2022 Nov 7;13:1011579.
 79. Ren C, Zhang W, Zhou A, et al. Clinical and Radiologic Features Among Children With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Myelitis. *Pediatr Neurol.* 2023 Jun;143:96-99.
 80. Bruijstens AL, Wendel EM, Lechner C, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 - Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Nov;29:41-53.
 81. Cacciaguerra L, Abdel-Mannan O, Champsas D, et al. Radiologic Lag and Brain MRI Lesion Dynamics During Attacks in MOG Antibody-Associated Disease. *Neurology.* 2024 May 28;102(10):e209303.
 82. Santoro JD, Beukelman T, Hemingway C, Hokkanen SRK, Tennigkeit F, Chitnis T. Attack phenotypes and disease course in pediatric MOGAD. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023 May;10(5):672-685.
 83. Abdel-Mannan O, Champsas D, Tur C, et al. Evolution of brain MRI lesions in paediatric myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) and its relevance to disease course. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024 Apr 12;95(5):426-433.
 84. Fadda G, Banwell B, Waters P, et al. Silent New Brain MRI Lesions in Children with MOG-Antibody Associated Disease. *Ann Neurol.* 2021 Feb;89(2):408-413.
 85. Sechi E, Krecke KN, Messina SA, et al. Comparison of MRI Lesion Evolution in Different Central Nervous System Demyelinating Disorders. *Neurology.* 2021 Sep 14;97(11):e1097-e1109.
 86. Redenbaugh V, Chia NH, Cacciaguerra L, et al. Comparison of MRI T2-lesion evolution in pediatric MOGAD, NMOSD, and MS. *Mult Scler.* 2023 Jun;29(7):799-808.
 87. Cacciaguerra L, Redenbaugh V, Chen JJ, et al. Timing and Predictors of T2-Lesion Resolution in Patients With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *Neurology.* 2023 Sep 26;101(13):e1376-e1381.
 88. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010 Dec;10(12):835-44.
 89. Garg D, Mohammad SS, Sharma S. Autoimmune Encephalitis in Children: An Update. *Indian Pediatr.* 2020 Jul 15;57(7):662-670.
 90. Sanvito, F., Pichiechio, A., Paoletti, M. et al. Autoimmune encephalitis: what the radiologist needs to know. *Neuroradiology.* 2024;66(5):653-675.
 91. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Jan 17;7(2):e663.
 92. Oyanguren B, Sánchez V, González FJ, et al. Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. *Eur J Neurol.* 2013 Dec;20(12):1566-70.
 93. Reetz A, Solimena M, Matteoli M, Folli F, Takei K, De Camilli P. GABA and pancreatic beta-cells: colocalization of glutamic acid decarboxylase (GAD) and GABA with synaptic-like microvesicles suggests their role in GABA storage and secretion. *EMBO J.* 1991 May;10(5):1275-84.
 94. Daif A, Lukas RV, Issa NP, et al. Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018 Mar;80:331-336.
 95. Fredriksen JR, Carr CM, Koeller KK, et al. MRI findings in glutamic acid decarboxylase associated autoimmune epilepsy. *Neuroradiology.* 2018 Mar;60(3):239-245.
 96. Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 Jun;38(6):1070-1078.
 97. Barbagallo M, Vitaliti G, Pavone P, Romano C, Lubrano R, Falsaperla R. Pediatric Autoimmune Encephalitis. *J Pediatr Neurosci.* 2017 Apr-Jun;12(2):130-134.
 98. Seo JH, Lee YJ, Lee KH, Gireesh E, Skinner H, Westerveld M. Autoimmune encephalitis and epilepsy: evolving definition and clinical spectrum. *Clin Exp Pediatr.* 2020 Aug;63(8):291-300.
 99. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol.* 2009 Jul;66(1):11-8.

100. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2014 Mar;13(3):276-86.
101. Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, et al. Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology.* 2017 Mar 14;88(11):1012-1020.
102. da Rocha AJ, Nunes RH, Maia AC Jr, do Amaral LL. Recognizing Autoimmune-Mediated Encephalitis in the Differential Diagnosis of Limbic Disorders. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 Dec;36(12):2196-205.
103. Petit-Pedrol M, Sell J, Planagumà J, et al. LGI1 antibodies alter Kv1.1 and AMPA receptors changing synaptic excitability, plasticity and memory. *Brain.* 2018 Nov 1;141(11):3144-3159.



Bölüm 39

Nöroimmünoloji Pratiğinde İmmünomodulator Tedavi Seçenekleri ve Bireysel Tedavi

Erhan ÖZEL ¹

İbrahim H. ÖNCEL ²

GİRİŞ

Nöroimmünoloji pratiğinde immünomodulator tedavilerin temel hedefleri nörolojik defisit ile seyreden ataklardan iyileşme sürecini hızlandırmak, relaps olasılığını azaltmak, bu atak ve relapsların neden olduğu nörolojik sekeli en aza indirmek, hastalığın ilerlemesini durdurmak ve bilişsel gerilemeyi önlemektir. Bu bölümde hem akut dönemde kullanılan tedavi seçenekleri hem de hastalığın uzun vadeli yönetimi için kullanılan koruyucu tedaviler ele alınacaktır.

Birinci basamak akut tedavi seçenekleri arasında bağışıklık sistemi üzerinde geniş etkiye sahip olan ve kan-beyin bariyerini modüle edebilen kortikosteroidler yer alır. Kortikosteroidlerle birlikte kullanılabilen intravenöz immünglobulin (IVIG) ve ayrıca plazma değişimi bu gruptadır.¹

AKUT DÖNEMDE KULLANILAN TEDAVİLER

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, otoimmün hastalıkların tedavisinde uzun süreden beri kullanılan ilaçlardır. Uygulama kolaylığı ve farklı uygulama seçenek-

lerine (oral, topikal, intravenöz, oftalmik gibi) sahiptir. İmmün sistem üzerindeki güçlü ve geniş etkileri nedeniyle otoimmün hastalıkların ve immün aracılı nörolojik durumların büyük çoğunluğunda akut tedavinin temelini oluşturmaktadır.² Multipl skleroz (MS), nöromyelitis optika spektrum bozuklukları (NMOSD), anti-miyelin oligodendrosit glikoprotein (anti-MOG) ilişkili hastalık, idiyopatik akut transvers miyelit, optik nörit, otoimmün ensefalit, nörosarkoidozis, kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropatiler, inflamatuvar miyopatiler, akut dissemine ensefalomiyelopati (ADEM) ve travers miyelit gibi bir çok nörolojik hastalıkta glukokortikoidler ilk basamak seçenek olarak kullanılmaktadır.³

Nöroimmünoloji pratiğinde en yaygın kullanılan formları prednizon, prednizolon ve metilprednizolondur. Karaciğer tarafından metabolize edilirler. Glukokortikoidler lökosit fonksiyonlarını düzenleyen genlerin transkripsiyonunu etkiler; ayrıca proinflamatuvar ve antiinflamatuvar genlerin transkripsiyonunu düzenler. Genlerin işlevlerine bağlı olarak ekspresyonunda artma veya azalmayı sağlar. Merkezi sinir sistemindeki (MSS) genel etkileri arasında, inflamasyonun baskılanması (proinflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin

¹ Uzm. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., ozelerhan123@gmail.com
ORCID iD: 0000-0001-8138-3514

² Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., dibrabimancel@gmail.com,
ORCID iD: 0000-0002-0710-7818

Hematopoetik Kök Hücre Nakli

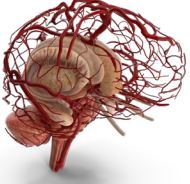
Otolog hematopoetik kök hücre nakli (oHKHN), hematolojik malignitelerden farklı olarak otoimmün hastalıklarda da etkinliği bilinmektedir. Hematopoetik progenitor hücreler, immün sistemin yeniden oluşumunu sağlamaktadır. Ağır seyirli MS hastalarında uygulanan oHKHN, immün hücrelerin eradikasyonundan önce hastanın kendi kök hücrelerinin (otolog) alınmasını içerir. Bu yöntemde yüksek doz immünsupresyonu takiben immün sistemin yeniden oluşumu sağlanmaktadır.⁶⁰ 151 MS hastasından oluşan bir seride miyoablatif olmayan HKHN sonrası EDSS skorlarında azalma, dört yıl nüksüz izlem oranı %80 olarak ortaya konulmuştur. MS hastalarında HKHN ile ilgili araştırmalarda klinik yanıtın olumlu olduğu görülmüş ancak yan etkiler ve takip döneminde ölümler bildirilmiştir.⁶¹ Bu nedenle mevcut kılavuzlarda oHKHN, standart hastalık modifiye edici tedavilere yeterli yanıt vermeyen ve yüksek düzeyde inflamatuvar aktiviteye sahip genç hastalara yönelik deneysel bir tedavi seçeneği olarak yer almaktadır.⁶²

KAYNAKLAR

1. Matricardi S, Farello G, Savasta S and Verrotti A. Understanding childhood neuroimmune diseases of the central nervous system. *Frontiers in Pediatrics* 2019; 7: 511.
2. Cain DW and Cidowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nature Reviews Immunology* 2017; 17: 233-247.
3. TAŞKIRDI ED and DÜNDAR NO. İmmünomodulator Tedavi ve Nöroimmünolojide Yeni Tedavi Seçenekleri. *Türkiye Klinikleri Pediatric Neurology-Special Topics* 2023; 4: 279-288.
4. Macaron G and Willis MA. Concepts of Immune Therapy and Disease Management. *Neuroimmunology: Multiple Sclerosis, Autoimmune Neurology and Related Diseases* 2021: 59-71.
5. Golumbek P. Pharmacologic agents for pediatric neuroimmune disorders. In: *Seminars in pediatric neurology* 2010, pp.245-253. Elsevier.
6. Pranzatelli MR and Tate ED. Trends and tenets in relapsing and progressive opsoclonus-myoclonus syndrome. *Brain and Development* 2016; 38: 439-448.
7. Lünemann JD, Nimmerjahn F and Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology—mode of action and clinical efficacy. *Nature Reviews Neurology* 2015; 11: 80-89.
8. Nosadini M, Mohammad SS, Suppiej A, Sartori S, Dale RC, Group İİNS, et al. Intravenous immunoglobulin in paediatric neurology: safety, adherence to guidelines, and long-term outcome. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2016; 58: 1180-1192.
9. Abrantes FF, de MORAES MPM, de Albuquerque Filho JMV, Alencar JMD, Lopes AB, de Rezende Pinto WBV, et al. Immunosuppressors and immunomodulators in Neurology-Part I: a guide for management of patients under immunotherapy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2021; 79: 1012-1025.
10. Padmanabhan A, Connolly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *Journal of clinical apheresis* 2019; 34: 171-354.
11. Wandinger KP, Stürzebecher CS, Bielekova B, Detore G, Rosenwald A, Staudt LM, et al. Complex immunomodulatory effects of interferon- β in multiple sclerosis include the upregulation of T helper 1-associated marker genes. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2001; 50: 349-357.
12. Kieseier BC. The mechanism of action of interferon- β in relapsing multiple sclerosis. *CNS drugs* 2011; 25: 491-502.
13. Hu MY, Stathopoulos P, O'Connor KC, Pittock SJ and Nowak RJ. Current and future immunotherapy targets in autoimmune neurology. *Handbook of Clinical Neurology* 2016; 133: 511-536.
14. Konuskan B and Anlar B. Treatment in childhood central nervous system demyelinating disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2019; 61: 1281-1288.
15. Rommer PS and Zettl UK. Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2018; 19: 483-498.
16. Farina C, Weber MS, Meinl E, Wekerle H and Hohlfeld R. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *The Lancet Neurology* 2005; 4: 567-575.
17. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J and Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs* 2014; 74: 659-674.
18. Scott LJ. Teriflunomide: a review in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Drugs* 2019; 79: 875-886.
19. Mills EA, Ogrodnik MA, Plave A and Mao-Draayer Y. Emerging understanding of the mechanism of action for dimethyl fumarate in the treatment of multiple sclerosis. *Frontiers in neurology* 2018; 9: 5.
20. Brennan MS, Matos MF, Richter KE, Li B and Scannevin RH. The NRF2 transcriptional target, OSGIN1, contributes to monomethyl fumarate-mediated cytoprotection in human astrocytes. *Scientific reports* 2017; 7: 42054.

21. Blair HA. Dimethyl fumarate: a review in relapsing-remitting MS. *Drugs* 2019; 79: 1965-1976.
22. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2006; 355: 1124-1140.
23. Claes N, Dhaeze T, Fraussen J, Broux B, Van Wijmeersch B, Stinissen P, et al. Compositional changes of B and T cell subtypes during fingolimod treatment in multiple sclerosis patients: a 12-month follow-up study. *PloS one* 2014; 9: e111115.
24. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Montalban X, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2016; 87: 468-475.
25. Stuve O, Cravens P, Frohman E, Phillips J, Remington G, Von Geldern G, et al. Immunologic, clinical, and radiologic status 14 months after cessation of natalizumab therapy. *Neurology* 2009; 72: 396-401.
26. Ruck T, Bittner S, Wiendl H and Meuth SG. Alemtuzumab in multiple sclerosis: mechanism of action and beyond. *International journal of molecular sciences* 2015; 16: 16414-16439.
27. Devonshire V, Phillips R, Wass H, Da Roza G and Senior P. Monitoring and management of autoimmunity in multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab: practical recommendations. *Journal of Neurology* 2018; 265: 2494-2505.
28. Awad A and Stüve O. Cyclophosphamide in multiple sclerosis: scientific rationale, history and novel treatment paradigms. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2009; 2: 357-368.
29. Clardy SL and Smith TL. Therapeutic approach to autoimmune neurologic disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2024; 30: 1226-1258.
30. Rommer P, Stüve O, Goertsches R, Mix E and Zettl U. Monoclonal antibodies in the therapy of multiple sclerosis: an overview. *Journal of neurology* 2008; 255: 28-35.
31. Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, Giudice JD, Baldassare A, Schechtman J, et al. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58: 2652-2661.
32. Ellwardt E, Rolfes L, Klein J, Pape K, Ruck T, Wiendl H, et al. Ocrelizumab initiation in patients with MS: a multicenter observational study. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2020; 7: e719.
33. Martin E, Aigrot M-S, Grenningloh R, Stankoff B, Lubetzki C, Boschert U, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition promotes myelin repair. *Brain Plasticity* 2020; 5: 123-133.
34. Krämer J, Bar-Or A, Turner TJ and Wiendl H. Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 2023; 19: 289-304.
35. Scheibe F, Ostendorf L, Reincke SM, Prüss H, Von Brunnneck A-C, Köhnlein M, et al. Daratumumab treatment for therapy-refractory anti-CASPR2 encephalitis. *Journal of neurology* 2020; 267: 317-323.
36. Scheibe F, Ostendorf L, Prüss H, Radbruch H, Aschman T, Hoffmann S, et al. Daratumumab for treatment-refractory antibody-mediated diseases in neurology. *European journal of neurology* 2022; 29: 1847-1854.
37. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B and Group MGS. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 50: 1778-1783.
38. Espiritu AI and Pasco PMD. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019; 33: 22-32.
39. Kwong Y-L. Azathioprine: association with therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *The Journal of rheumatology* 2010; 37: 485-490.
40. Staatz CE and Tett SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Archives of toxicology* 2014; 88: 1351-1389.
41. Villarreal MC, Hidalgo M and Jimeno A. Mycophenolate mofetil: An update. *Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998)* 2009; 45: 521-532.
42. Wiendl H. Cladribine—an old newcomer for pulsed immune reconstitution in MS. *Nature Reviews Neurology* 2017; 13: 573-574.
43. Ceronie B, Jacobs BM, Baker D, Dubuisson N, Mao Z, Ammoscato F, et al. Cladribine treatment of multiple sclerosis is associated with depletion of memory B cells. *Journal of neurology* 2018; 265: 1199-1209.
44. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Ram-mohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLADribine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Multiple Sclerosis Journal* 2011; 17: 578-593.
45. Vollmer T, Stewart T and Baxter N. Mitoxantrone and cytotoxic drugs' mechanisms of action. *Neurology* 2010; 74: S41-S46.
46. Kingwell E, Koch M, Leung B, Isserow S, Geddes J, Rieckmann P, et al. Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS. *Neurology* 2010; 74: 1822-1826.
47. Pittock SJ, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Kim HJ, Oreja-Guevara C, et al. Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension. *Multiple Sclerosis Journal* 2022; 28: 480-486.
48. Brandsema JF, Ginsberg M, Hoshino H, Mimaki M, Nagata S, Rao VK, et al. Eculizumab in Adolescent Patients with Refractory Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 3, Open-Label, Multicenter Study. *Pediatric Neurology* 2024.
49. Lee W-J, Lee S-T, Moon J, Sunwoo J-S, Byun J-I, Lim J-A, et al. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study. *Neurotherapeutics* 2016; 13: 824-832.
50. Lee W-J, Lee S-T, Shin Y-W, Lee HS, Shin H-R, Kim D-Y, et al. Teratoma removal, steroid, IVIG, rituximab

- and tocilizumab (T-SIRT) in anti-NMDAR encephalitis. *Neurotherapeutics* 2021; 18: 474-487.
51. Randell RL, Adams AV and Van Mater H. Tocilizumab in refractory autoimmune encephalitis: a series of pediatric cases. *Pediatric Neurology* 2018; 86: 66-68.
 52. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *New England Journal of Medicine* 2019; 381: 2114-2124.
 53. Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, Yamamura T, Fujihara K, Saiz A, et al. Long-term efficacy of satralizumab in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder from SAKuraSky and SAKuraStar. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2022; 10: e200071.
 54. ClinicalTrials.gov. A Study To Evaluate The Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Satralizumab In Patients With Anti-N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor (NMDAR) Or Anti-Leucine-Rich Glioma-Inactivated 1 (LGI1) Encephalitis (Cielo), clinicaltrials.gov/study/NCT05503264 (accessed 01.01.2025).
 55. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Satralizumab in Patients With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (Meteoroid), clinicaltrials.gov/study/NCT05271409 (accessed 01.01.2025).
 56. Fritz D, Timmermans WM, van Laar JA, van Hagen PM, Siepmann TA, van de Beek D, et al. Infliximab treatment in pathology-confirmed neurosarcoidosis. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2020; 7: e847.
 57. Lagarde S, Villeneuve N, Trébuchon A, Kaphan E, Lepine A, McGonigal A, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy (adalimumab) in rasmussen's encephalitis: an open pilot study. *Epilepsia* 2016; 57: 956-966.
 58. Sota J, Capuano A, Emmi G, Iannone F, Cantarini L, Hatemi G, et al. Therapeutic approach to central nervous system involvement of Behçet's disease. In: *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2023, p.152206. Elsevier.
 59. Jang Y, Lee WJ, Lee HS, Chu K, Lee SK and Lee ST. Tofacitinib treatment for refractory autoimmune encephalitis. *Epilepsia* 2021; 62: e53-e59.
 60. Atkins HL, Bowman M, Allan D, Anstee G, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *The Lancet* 2016; 388: 576-585.
 61. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Steinmiller KC, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. *Neurology* 2017; 88: 842-852.
 62. Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, Signori A, Laroni A, Saccardi R, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurology* 2017; 88: 2115-2122.



Bölüm 40

Nöroimmunoloji Pratiğinde Kök Hücre Kullanımı

Zeynep ÖZ DAĞDELEN¹

Peren PERK²

Mehmet CANPOLAT³

GİRİŞ

Nörolojik hastalıklar, yaş grubu ne olursa olsun bir milyardan fazla insanın engelliliğinin önde gelen nedenidir. Sayının yıllar geçtikçe daha da artması beklenmektedir ve tüm bu nörolojik bozuklukların kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Moleküler tanı yöntemlerinin artması ayrıca genetik test olanaklarına daha kolay biçimde erişebilme, hastalıkların teşhis edilmesini kolaylaştırmaktadır. Bireysel bazı tedavi seçeneklerinin gündemde olmasına neden olmaktadır. Bu bölümde kök hücrenin: tanımı, tipleri, immunolojik mekanizmaları, tedavi alanları, uygulama şekilleri, tedaviye alınan yanıtların irdelendiği çalışmalar üzerinden nöroimmunoloji pratiğindeki yerinden bahsedilmeye çalışılacaktır.^{1,2,3}

KÖK HÜCRE

Kök hücre çok hücreli organizmalarda herhangi bir hücreye dönüşebilen, kendini yenileme kabiliyeti ve çoğalma potansiyeli olan, farklılaşmamış veya kısmen farklılaşmış öncü hücrelerdir.⁵Kendi kendini yenileme (self-renewal), klon oluşturabilme (cloning), çoğalma (proliferasyon) ve farklılaşma (diferansiyasyon) kök hücrenin

temel özellikleridir. İnsan vücudunda sinir, kas, deri ve yağ hücresi gibi çok farklı özel hücre türü bulunmaktadır.^{1,4}Kök hücreler kaynaklarına göre embriyonik ve embriyonik olmayan (fetus ve erişkin) kök hücreler olarak sınıflandırılabilir. ^{1,3,4} gibi farklılaşma yeteneklerine göre totipotent, pluripotent, multipotent veya unipotent olarak sınıflandırılmaktadır.

- » **Totipotent kök hücreler;** ekstraembriyonik yapılar (plasenta gibi) ve üç germ tabakasındaki organizmanın tüm hücrelerine farklılaşabilme yeteneğinde sahip kök hücreler topluluğudur. Bu özelliğe sahip olan tek hücre tipi; fertilize yumurta hücresi olan zigottur. Döllenmeden sonraki ilk 4 gün içinde oluşan embriyonik dönemin 4-8 hücreye kadar olan blastomerler hücrelerinin her biri totipotent hücre olarak kabul edilir ve blastosit iç hücre külesinden bu hücreler elde edilebilir.^{1,6,7}
- » **Pluripotent kök hücreler;** 3 germ yaprağından (endoderm, mezoderm ve ektodermden oluşan embriyonik yaprakların) herhangi birine farklılaşma yeteneğine sahip olan hücreler pluripotent kök hücreler olarak adlandırılır. Ancak totipotent hücrelerden ayırt eden özellikleri plasenta gibi ekstra embriyonik yapıları

¹ Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği, zeynep_oz@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1477-4851

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği, perkperen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0778-056X

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., drmehmetcanpolat@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-2197-8433

ağrısı, bilinç değişikliği, davranış bozuklukları, inme, nöbet, optik nörit (sıklıkla bilateral), kranial sinir paralizleri gibi çeşitli olabilir.⁹²SSS vaskülitlerinin patolojisi üzerindeki görüş serebral kan damarlarında oluşan enflamasyona sekonder oluşan damar lümeninde daralma, arteriyel iskemik inme, vasküler endotel aktivasyonu sonucu pıhtı oluşumu ve perivasküler beyin dokusunda inflamasyon olduğu yönündedir. Bu inflamasyonun nöronal ölüm, demyelinizasyon, reaktif gliosis ve nörolojik defisitlere yol açtığı bilinmektedir.⁹³Yapılan çalışmalarda özellikle primer SSS vaskülitlerinin T ve B hücreleri ile ilişkili inflamatuvar mekanizmalarla ilgili olduğu görülmüştür.⁹⁴Primer SSS vaskülit yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğundan tanı olabildiğince erken konmalı ve immünosupresif tedavi verilmelidir. Ek olarak antikoagülan verilmelidir.⁹⁵Sekonder SSS vaskülit tedavisinde de kortikosteroidler ilk basamakta yer almaktadır. Vaskülit enfeksiyon kaynaklı ise IVIG tercih edilmelidir. Plazmaferez kliniğin hızlı kötüleşme durumunda kullanılabilir. İkinci basamak tedavilerde ise rituksimab, siklosporin A, mikofenolat mofetil, siklofosfamid kullanılmaktadır.⁹⁶

Literature bakıldığında kök hücre uygulamaları tek tek olgu sunumları veya vaka serileri şeklinde karşımıza çıkmaktadır.⁹⁷Ağır nörolojik tutulumla seyreden sistemik lupus eritematosus ve otoimmun ensefalit olgularında yapılan otolog kök hücre nakli sonrası surveyin en az diğer tedaviler kadar iyi olduğu gösterilmiş, hatta ensefalitli olgularda tedavi ile birlikte MRG'de lezyonlarında regresyonlar olduğu ileri sürülmüştür. Bu olgu bildirimlerinde hastalar sadece kök hücre tedavisi almamış aynı zamanda kemaoterapi ve radyoterapi tedavisi de görmüş. Tüm hastalarda isteneyen bir takım yan etkiler olsa da hiç bir olguda durum ölümle sonuçlanmamıştır.⁹⁸

Sonuç olarak, nöroimmunoloji pratiğinde kök hücre kullanımının etkileri konusunda daha fazla bilgiye sahip olabilmek için bu konuda daha büyük olgu serilerinin olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmaların olumlu veya

olumsuz her türlü neticesi hastalıkların tedavisinde yeni açılımların ortaya çıkmasına olanak sağlayacaktır.

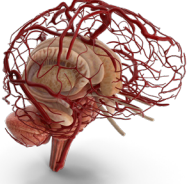
KAYNAKLAR

1. Canpolat M. Pediatrik Nöroloji Hastalarında Kök Hücre Uygulamaları. In, Temel Pediatrik Nöroloji Tanı ve Tedavi (Kumandaş & Canpolat). Akademisyen Kitabevi, 2022. pp.719-746
2. Besnek M, Canpolat M. Kök Hücre Tedavisinde: geçmiş, Bugün ve Gelecek. In, Canpolat Çocuk Nörolojisi Pratiğinde Kök Hücre, Multidisipliner Yaklaşım (Editör: Canpolat M). Akademisyen Kitabevi, 2023. pp.395-409)
3. Kaya MM, Tütün M. KÖK HÜCRE ÜRETİMİ, İZOLASYONU VE TEDAVİDE KULLANIMI. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology
4. Üstün CA, Dinç GT. Kök Hücre Bilimlerinde Güncel Tanımlar. In, Canpolat Çocuk Nörolojisi Pratiğinde Kök Hücre, Multidisipliner Yaklaşım (Editör: Canpolat M). Akademisyen Kitabevi, 2023. pp.19-30)
5. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. Stem Cell Research & Therapy. 2019;10.
6. Mitalipov S, Wolf D. Totipotency, pluripotency and nuclear reprogramming. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2009;114:185-99.
7. Oyar P. Dental Kök Hücre Kaynakları ve Kemik Doku Rejenerasyonunda Kullanılma Potansiyelleri Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2015;25.
8. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell. 2006 Aug 25;126(4):663-76. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
9. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell. 2007 Nov 30;131(5):861-72. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019
10. Bernemann C, Greber B, Ko K, Sterneckert J, Han D, Araújo-Bravo M, et al. Distinct Developmental Ground States of Epiblast Stem Cell Lines Determine Different Pluripotency Features. Stem cells (Dayton, Ohio). 2011; 29:1496-503.
11. Baran M, Kalkan KT. Kök Hücre Çeşitleri ve Kaynakları. In, Canpolat Çocuk Nörolojisi Pratiğinde Kök Hücre, Multidisipliner Yaklaşım (Editör: Canpolat M). Akademisyen Kitabevi, 2023. Pp.47-56.
12. Thomson JA I-EJ, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human Blastocysts. Science 1145-7.
13. Barky A, Ali EMM, Mohamed TM. Stem cells, classifications and their clinical applications. Am J Pharmacol Ther. 2017;1(1):001-7.
14. Birbrair A, Frenette PS. Niche heterogeneity in the bone marrow. Ann N Y Acad Sci. 2016;1370(1):82-96.

15. Ullah I, Subbarao RB, Rho GJ. Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective. *Biosci Rep.* 2015;35(2).
16. Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost. *Stem Cells.* 2019;37(7):855-64.
17. Gonen Z. B., Şahin N. S. Klinik Kullanım İçin MezenkimalKök Hücrelerin Hazırlanması. *Akd Med J.*2019; 5(2): 169-175.
18. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop D, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8:315-17.
19. Semedo P, Burgos-Silva M, Donizetti-Oliveira C, Camara NOS. How do mesenchymal sem cells repair? *Stem Cells in Clinic and Research: IntechOpen;* 2011.
20. Cao W, Cao K, Cao J, Wang Y, Shi Y. Mesenchymal stem cells and adaptive immune responses. *Immunology letters.* 2015;168(2):147-53.
21. Liu X, Zhang G, Wei P, Zhong L, Chen Y, Zhang J, et al. Three-dimensional-printed collagen/chitosan/secretome derived from HUCMSCs scaffolds for efficient neural network reconstructi
22. Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, Veress B, Nilsson E, Karlström H, et al. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science.* 2000;288(5471):1660-3.
23. Sharma A, Sane H, Gokulchandran N, Badhe P, Kulkarni P, Pai S, et al. Stem cell therapy in pediatric neurological disabilities. *Physical Disabilities-Therapeutic Implications.* 2017;117.
24. Callera F, de Melo CM. Magnetic resonance tracking of magnetically labeled autologous bone marrow CD34+ cells transplanted into the spinal cord via lumbar puncture technique in patients with chronic spinal cord injury: CD34+ cells' migration into the injured site. *Stem cells and development.* 2007;16(3):461-6.
25. Torrente Y, Belicchi M, Marchesi C, D'antona G, Cogiamanian F, Pisati F, et al. Autologous transplantation of muscle-derived CD133+ stem cells in Duchenne muscle patients. *Cell transplantation.* 2007;16(6):563-77.
26. Rajabzadeh N, Fathi E, Farahzadi R. Stem cell-based regenerative medicine. *Stem cell investigation.* 2019;6.
27. Najar M, Raicevic G, Fayyad-Kazan H, Bron D, Toun-gouz M, Lagneaux L. Mesenchymal stromal cells and immunomodulation: a gathering of regulatory immune cells. *Cytotherapy.* 2016;18(2):160-71.
28. Konala VBR, Mamidi MK, Bhonde R, Das AK, Pochampally R, Pal R. The current landscape of the mesenchymal stromal cell secretome: a new paradigm for cell-free regeneration. *Cytotherapy.* 2016;18(1):13-24.
29. Lee KH, Tseng WC, Yang CY, Tarng DC. The Anti-Inflammatory, Anti-Oxidative, and Anti-Apoptotic Benefits of Stem Cells in Acute Ischemic Kidney Injury. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14).
30. Alok Sharma NG, Hemangi Sane, Prerna Badhe. *Stem Cell Therapy and Neurorehabilitation In Pediatric Neurological Disorders.* Second ed: Surekha Press; 2015. 207 p.
31. Fuchs E, Blau HM. Tissue Stem Cells: Architects of Their Niches. *Cell Stem Cell.* 2020;27(4):532-56.
32. Verma RS. Breaking dogma for future therapy using stem cell - Where we have reached? *Indian J Med Res.* 2016;143(2):129-31.
33. Crisostomo PR, Wang M, Herring CM, Markel TA, Meldrum KK, Lillemoe KD, et al. Gender differences in injury induced mesenchymal stem cell apoptosis and VEGF, TNF, IL-6 expression: role of the 55 kDa TNF receptor (TNFR1). *Journal of molecular and cellular cardiology.* 2007;42(1):142-9.
34. Markel TA, Crisostomo PR, Wang M, Herring CM, Meldrum DR. Activation of individual tumor necrosis factor receptors differentially affects stem cell growth factor and cytokine production. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2007;293(4):G657-G62.
35. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013;200(4):373-83.
36. Gorabi AM, Kiaie N, Barreto GE, Read MI, Tafti HA, Sahebkar A. The Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol.* 2019;56(12):8157-67.
37. Thomi G, Surbek D, Haesler V, Joerger-Messerli M, Schoeberlein A. Exosomes derived from umbilical cord mesenchymal stem cells reduce microglia-mediated neuroinflammation in perinatal brain injury. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):105.
38. Soni N, Gupta S, Rawat S, Krishnakumar V, Mohanty S, Banerjee A. MicroRNA-enriched exosomes from different sources of mesenchymal stem cells can differentially modulate functions of immune cells and neurogenesis. *Biomedicine.* 2021;10(1):69.
39. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172(1):3-13.
40. Luca M, Ortega-Castro N, Patti F. Paediatric Multiple Sclerosis: A Scoping Review of Patients' and Parents' Perspectives. *Children (Basel).* 2021;9(1).
41. McKay KA, Ernstsson O, Manouchehrinia A, Olsson T, Hillert J. Determinants of quality of life in
42. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2603-13.
43. Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet.* 2008;9(7):516-26.
44. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-86.
45. Waubant E, Chabas D, Okuda DT, Glenn O, Mowry E, Henry RG, et al. Difference in disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of multiple sclerosis onset vs adults. *Arch Neurol.* 2009;66(8):967-71.
46. Ghassemi R, Antel SB, Narayanan S, Francis SJ, Bar-Or A, Sadovnick AD, et al. Lesion distribution in child-

- ren with clinically isolated syndromes. *Ann Neurol*. 2008;63(3):401-5.
47. 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;17(2):162-73.
 48. Efendi H. MULTİPL SKLEROZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU,2018.
 49. Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, Austin TE, Hertz DP, Kuntz NL. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. *J Child Neurol*. 2011;26(6):675-82.
 50. Krysko KM, Graves J, Rensel M, Weinstock-Guttman B, Aaen G, Benson L, et al. Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US. *Neurology*. 2018;91(19):e1778-e87.
 51. Atkins HL, Freedman MS. Five questions answered: a review of autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):888-93.
 52. Nicotera AG, Spoto G, Saia MC, Midiri M, Turriziani L, Amore G, et al. Treatment of multiple sclerosis in children: A brief overview. *Clin Immunol*. 2022;237:108947.
 53. Simone M, Chitnis T. Use of Disease-Modifying Therapies in Pediatric MS. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18(8):36.
 54. Das J, Sharrack B, Snowden JA. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation in neurological disorders: current approach and future directions. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2020;20(12):1299-313.
 55. Genc B, Bozan HR, Genc S, Genc K. Stem cell therapy for multiple sclerosis. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2019:145-74.
 56. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(8):1217-39.
 57. Cencioni MT, Genchi A, Brittain G, de Silva TI, Sharrack B, Snowden JA, et al. Immune Reconstitution Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: A Review on Behalf of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party. *Front Immunol*. 2021;12:813957.
 58. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(2):283-306.
 59. Mohty M, Duarte RF, Kuball J, Bader P, Basak GW, Bonini C, et al. Recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) for a curriculum in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(12):1548-52.
 60. Sellner J, Rommer PS. Immunological consequences of "immune reconstitution therapy" in multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2020;19(4):102492.
 61. Openshaw H, Stuve O, Antel JP, Nash R, Lund BT, Weiner LP, et al. Multiple sclerosis flares associated with recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *Neurology*. 2000;54(11):2147-50.
 62. Cuascut FX, Hutton GJ. Stem Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis: Current Perspectives. *Biomedicines*. 2019;7(2).
 63. Rice CM, Kemp K, Wilkins A, Scolding NJ. Cell therapy for multiple sclerosis: an evolving concept with implications for other neurodegenerative diseases. *The Lancet*. 2013;382(9899):1204-13.
 64. Pittenger ME, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *science*. 1999;284(5411):143-7.
 65. Venken K, Hellings N, Thewissen M, Somers V, Hensen K, Rummens JL, et al. Compromised CD4+ CD25(high) regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level. *Immunology*. 2008;123(1):79-89.
 66. Xin Y, Gao J, Hu R, Li H, Li Q, Han F, et al. Changes of immune parameters of T lymphocytes and macrophages in EAE mice after BM-MSCs transplantation. *Immunol Lett*. 2020;225:66-73.
 67. Alanazi A, Alassiri M, Jawdat D, Almalik Y. Mesenchymal stem cell therapy: A review of clinical trials for multiple sclerosis. *Regen Ther*. 2022;21:201-9.
 68. Ming G-l, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*. 2011;70(4):687-702.
 69. Picard-Riera N, Decker L, Delarasse C, Goude K, Nait-Oumesmar B, Liblau R, et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis mobilizes neural progenitors from the subventricular zone to undergo oligodendrogenesis in adult mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(20):13211-6.
 70. Armstrong RC, Le TQ, Flint NC, Vana AC, Zhou Y-X. Endogenous cell repair of chronic demyelination. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2006;65(3):245-56.
 71. Ben-Hur T, Einstein O, Mizrachi-Kol R, Ben-Menachem O, Reinhartz E, Karussis D, et al. Transplanted multipotential neural precursor cells migrate into the inflamed white matter in response to experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glia*. 2003;41(1):73-80.
 72. Shroff G. A review on stem cell therapy for multiple sclerosis: special focus on human embryonic stem cells. *Stem Cells Cloning*. 2018;11:1-11.
 73. Wang X, Kimbrel EA, Ijichi K, Paul D, Lazorchak AS, Chu J, et al. Human ESC-derived MSCs outperform bone marrow MSCs in the treatment of an EAE model of multiple sclerosis. *Stem Cell Reports*. 2014;3(1):115-30.

74. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2022;387(7):631-9.
75. Thiruvalluvan A, Czepiel M, Kap YA, Mantingh-Otter I, Vainchtein I, Kuipers J, et al. Survival and functionality of human induced pluripotent stem cell-derived oligodendrocytes in a nonhuman primate model for multiple sclerosis. *Stem cells translational medicine*. 2016;5(11):1550-61.
76. Zhao T, Zhang ZN, Westenskow PD, Todorova D, Hu Z, Lin T, et al. Humanized Mice Reveal Differential Immunogenicity of Cells Derived from Autologous Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell Stem Cell*. 2015;17(3):353-9.
77. Zamvil SS, Slavin AJ. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative optico-spinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(1):e62.
78. Tenenbaum S, Yeh EA. Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis. *Front Pediatr*. 2020;8:339.
79. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(2):89-102.
80. Fujihara K. MOG-antibody-associated disease is different from MS and NMOSD and should be classified as a distinct disease entity—commentary. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(3):276-8.
81. Fujihara K, Cook LJ. Neuromyelitis optica spectrum disorders and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: current topics. *Current Opinion in Neurology*. 2020;33(3):300-8.
82. Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Current opinion in neurology*. 2019;32(3):385.
83. Kitley J, Palace J. Therapeutic options in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016;16(3):319-29.
84. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone marrow transplantation*. 2020;55(2):283-306.
85. Derdelinckx J, Reynders T, Wens I, Cools N, Willekens B. Cells to the Rescue: Emerging Cell-Based Treatment Approaches for NMOSD and MOGAD. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15):7925.
86. Lu Z, Zhu L, Liu Z, Wu J, Xu Y, Zhang CJ. IV/IT hUC-MSCs Infusion in RRMS and NMO: A 10-Year Follow-Up Study. *Front Neurol*. 2020;11:967.
87. Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2019;52(3-4):161-72.
88. Lewis RA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*. 2017;30(5):508-12.
89. Qin Z, Huang Q, Zou J, Tang L, Hu Z, Tang X. Progress in hematopoietic stem cell transplantation for CIDP. *International Journal of Medical Sciences*. 2020;17(2):234.
90. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte R, Dufour C, et al. Indications for allo-and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(8):1037-56.
91. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:149-52.
92. Vera-Lastra O, Sepúlveda-Delgado J, Cruz-Domínguez Mdel P, Medina G, Casarrubias-Ramírez M, Molina-Carrión LE, et al. Primary and secondary central nervous system vasculitis: clinical manifestations, laboratory findings, neuroimaging, and treatment analysis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):729-38.
93. Aviv RI, Benseler SM, Silverman ED, Tyrrell PN, Deveber G, Tsang LM, et al. MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(1):192-9.
94. Dabas A, Yadav S. Primary angiitis of the central nervous system: A rare and reversible cause of childhood stroke. *J Pediatr Neurosci*. 2016;11(4):338-40.
95. Beelen J, Benseler SM, Dropol A, Ghali B, Twilt M. Strategies for treatment of childhood primary angiitis of the central nervous system. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(4):e567.
96. Twilt M, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in adults and children. *Handbook of Clinical Neurology*. 2016;133:283-300.
97. Koluna B, Biçen MG, Albi G et al* Varicella zoster central nervous system vasculitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplant successfully treated with cyclophosphamide*Published online 2012 (tamamla)
98. Konen FF, Schwenkenbeche P, Jendretzky F et al. Stem Cell Therapy in Neuroimmunological Diseases and Its Potential Neuroimmunological Complications. *Cells*. 2022 Jul 11;11(14): 2165.doi: 10.3390/cells11142165.



Bölüm 41

Subakut Sklerozan Panensefalit ve Yavaş Virüs Enfeksiyonları

Müge BAYKAN¹

Nihal OLGAÇ DÜNDAR²

A-SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİT (SSPE)

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), kalıcı mutant kızamık virüsünün neden olduğu ilerleyici bir beyin hastalığıdır. Hastalık, ölümle sonuçlanan progrese sahiptir. SSPE genellikle çocukları ve genç yetişkinleri etkiler. Beyinde inflamatuvar değişikliklere ve ardından kortikal nöronların ölümüne neden olan en sık görülen yavaş virüs enfeksiyonudur.

EPİDEMİYOLOJİ

Kızamık oldukça bulaşıcı bir viral hastalıktır ve hava yoluyla hızla yayılır. Kızamık aşının bulunması sonrasında kızamığa bağlı ölümler büyük ölçüde azalmıştır. Ancak, kaynakları kısıtlı ülkelerde durum hala kötüdür. 2017 yılında dünya genelinde 173.330 kızamık vakası bildirilmiş ve yaklaşık 110.000 kişi bu hastalıktan ölmüştür. 2000 yılında yıllık tahmini ölüm sayısı yaklaşık 545.000 idi. Bu ölümlerin çoğunu Asya ve Afrika ülkelerindeki çocuklar oluşturmaktaydı.¹

SSPE'nin insidansı kızamık insidansı ile doğru orantılı olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), küresel insidansı 100.000 kızı-

mık vakası başına 4 ile 11 SSPE hastası olarak bildirmiştir. SSPE, erken çocukluk döneminde kızamık enfeksiyonu geçirenlerde (100.000 kızamık vakası başına yaklaşık 18) veya kaynakların kısıtlı olduğu ülkelerde (100.000 kızamık vakası başına 27,9 SSPE hastası) çok daha fazla görünmektedir.^{1,2}

Hindistan, Pakistan, Papua Yeni Gine ve Türkiye, SSPE hastalarının sıkça görüldüğü ülkelerdendir. Türkiye, bir Avrupa ülkesi olmasına rağmen, SSPE vakaları bakımından önemli bir kayıt göstermektedir. 1975 ile 1987 yılları arasında Türkiye'de 401 SSPE hastası kayıt altına alınmıştır. Ayrıca, Güler ve arkadaşları, 2015 yılında 2007-2013 yılları arasında tespit edilen 64 SSPE vakasının verilerini sunmuştur.³

Yüksek gelir düzeyine sahip ve aşılama programları düzenli olan ülkelere, SSPE insidansı oldukça azdır. Bu ülkelere yeni vakalar kızamık salgınlarıyla ilişkili olarak görülmektedir. Wendorf ve arkadaşları, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaptıkları epidemiyolojik bir çalışmada 1998-2015 yılları arasında SSPE'li 17 hasta bildirmişlerdir.⁴

SSPE insidansında etkin bir diğer faktörde kızamık enfeksiyonunun geçirilme yaşıdır. Kızı-

¹ Uzm. Dr., İzmir S.B.Ü. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, dr.mugebaykan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8299-6926

² Prof. Dr., İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., nodundar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5902-3501

alınması gerekir. Şu an için prion hastalıklarının tedavisinde sadece destek tedaviler mevcuttur.²¹⁻²³ Son otuz yılda, tedavi stratejileri genellikle PrP^{Sc} agregatlarının ortadan kaldırılmasına ve PrP^C'den PrP^{Sc} dönüşümünü engelleyerek yeni agregatların oluşumunun önlenmesine odaklanmıştır. Bu yaklaşım, PrP^C üretimini azaltmak amacıyla doğrudan PrP^C ile etkileşime giren tedavilerle desteklenmiştir. Çeşitli moleküllerin anti-prion aktivite gösterdiği öne sürülmüş olsa da flupirtin, kinakrin, pentosan polisülfat, PRN100 (monoklonal antikor) ve PRNP antisens oligonükleotid gibi tedaviler, düşük hasta sayısı gibi nedenlerle ancak klinik deneme aşamasına kalmışlardır.²³

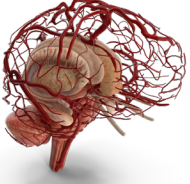
SONUÇ

Prion hastalıkları, nadir görülen genellikle ölümcül seyreden, sinir sisteminde ciddi hasara yol açabilen bir grup hastalık olup tanısı ancak diğer hastalıkların dışlanması ile konur. Bu nedenle, MRG, EEG ve BOS analizleri gibi testler ile prion hastalığı tanısı konmadan önce kapsamlı bir tanı çalışması yapılması gerekir.

KAYNAKLAR

- World Health Organization. Progress towards regional measles elimination—worldwide, 2000–2017. Weekly epidemiological record.2018, 93, 649–660. Downloaded from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/276217/WER9348.pdf?ua=1&ua=1>. Accessed on 28 March, 2019.
- World Health Organization. Weekly epidemiological record. No. 2,2006, 81, 13–20 http://www.who.int/vaccine_safety/committee/Reports/wer8102.pdf?ua=1. Accessed on 28 March, 2019.
- Guler S, Kucukkoc M, Iscan A. Prognosis and demographic characteristics of SSPE patients in Istanbul, Turkey. Brain Dev.2015;37(6):612–617.
- Wendorf KA, Winter K, Zipprich J, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: the devastating measles complication that might be more common than previously estimated. Clin Infect Dis. 2017;65(2):226–232.
- Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. J Infect Dis. 2005;192(10):1686–1693.
- Cattaneo R, Schmid A, Eschle D, Bacsko K, ter Meulen V, Billeter MA. Biased hypermutation and other genetic changes in defective measles viruses in human brain infections. Cell. 1988;55(2):255–265.
- Karakas-Celik S, Piskin IE, Keni MF, Calik M, Iscan A, Dursun A. May TLR4 Asp299Gly and IL17 His161Arg polymorphism be associated with progression of primary measles infection to subacute sclerosing panencephalitis? Gene. 2014;547(2):186–190.
- Dundar NO, Gencpinar P, Sallakci N, et al. Interleukin-12 (-1188) A/C and interferon-γ (+874) A/T gene polymorphisms in subacute sclerosing panencephalitis patients. J Neurovirol. 2016;22(5): 661–665.
- Garg, R. K., Mahadevan, A., Malhotra, H. S., Rizvi, I., Kumar, N., & Uniyal, R. (2019). Subacute sclerosing panencephalitis. *Reviews in medical virology*, 29(5), e2058.
- Dundar, N. O., et al. “Subacute sclerosing panencephalitis case presenting with cortical blindness: early diagnosis with MRI and MR spectroscopy.” *Clinical Neuroradiology* 24 (2014): 185–188.
- Khare S, Kumari S, Sehgal S. Sero-epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in Delhi. Indian J Med Res. 1990;91:9–97.
- Manayani DJ, Abraham M, Gnanamuthu C, Solomon T, Alexander M, Sridharan G. SSPE—the continuing challenge: a study based on serological evidence from a tertiary care centre in India. Indian J Med Microbiol. 2002;20(1):16–18.
- Government of Canada. Viral Exanthemata & STDs—MeaslesMumps and Rubella Unit. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)diagnosis. <https://cnphi.canada.ca/gts/reference-diagnostic-test/5004?labId=1016>. Accessed on 28 March, 2019.
- Arhan, E., Akbaş, Y., Serdaroglu, A., Direk, M. C., Okuyaz, Ç., Havalı, C., & Aydın, K. (2021). Magnetic resonance imaging patterns of subacute sclerosing panencephalitis may mimic metabolic disorders: clinical, electroencephalographic and imaging features of six cases. *Acta Neurologica Belgica*, 121, 955–965.
- Chowdhury, Y. S., Saha, N. C., Yusuf, M. A., Islam, A., Hoque, S. A., Chowdhury, R. N., & Hussain, M. E. (2017). Role of Routine Benzodiazepin in Eliciting Classical Electroencephalogram (EEG) Response in Suspected Sub-Acute Sclerosing Panencephalitis (SSPE) Cases. *World Journal of Neuroscience*, 7(01), 32.
- Saini AG, Sankhyan N, Padmanabh H, Sahu JK, Vyas S, Singhi P. Subacute sclerosing panencephalitis presenting as acute cerebellar ataxia and brain stem hyperintensities. Eur J Paediatr Neurol. 2016;20(3):435–438.
- Häusler M, Aksoy A, Alber M, et al. A multinational survey on actual diagnostics and treatment of subacute sclerosing panencephalitis. Neuropediatrics. 2015; 46:377–384.
- Ravikumar S, Crawford JR. Role of carbamazepine in the symptomatic treatment of subacute sclerosing panencephalitis: a case report and review of the literature. Case Rep Neurol Med. 2013;327647
- Watanabe, Masahiro, et al. “A novel peptide derived from the fusion protein heptad repeat inhibits replication of subacute sclerosing panencephalitis virus in vitro and in vivo.” *PLoS One* 11.9 (2016): e0162823.

20. Nafe, Reinhold, Christophe T. Arendt, and Elke Hattingen. "Human prion diseases and the prion protein—what is the current state of knowledge?" *Translational Neuroscience* 14.1 (2023): 20220315.
21. Sun, Y. et al. Incidence of and mortality due to human prion diseases in Taiwan: a prospective 20-year nationwide surveillance study from 1998 to 2017. *Clin. Epidemiol.* 12, 1073–1081 (2020).
22. Hermann, Peter, et al. "Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease." *The Lancet Neurology* 20.3 (2021): 235-246.
23. Zerr, Inga, et al. "Creutzfeldt–Jakob disease and other prion diseases." *Nature Reviews Disease Primers* 10.1 (2024): 14.
24. Chen, Zhongyun, et al. "Genetic and pathological features encipher the phenotypic heterogeneity of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease." *Neurobiology of Disease* 195 (2024): 106497.
25. Stephen, Christopher D., et al. "Gerstmann-Sträussler-Scheinker Disease Presenting as Late-Onset Slowly Progressive Spinocerebellar Ataxia, and Comparative Case Series with Neuropathology." *Movement Disorders Clinical Practice* 11.4 (2024): 411-423.
26. Zou, Xianlin, Louis J. Ptáček, and Ying-Hui Fu. "The Genetics of Human Sleep and Sleep Disorders." *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 25 (2024).
27. Llorens, Franc, et al. "Fatal familial insomnia: Clinical aspects and molecular alterations." *Current neurology and neuroscience reports* 17 (2017): 1-7.
28. Kothekar, Himanshu, and Kirti Chaudhary. "Kuru disease: bridging the gap between prion biology and human health." *Cureus* 16.1 (2024).



Bölüm 42

Progresif Multifokal Lökoensefalopati

Müge BAYKAN¹

Nihal OLGAÇ DÜNDAR²

PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML), çoğunlukla immün sistemi baskılanmış bireylerde latent John Cunningham virüsünün (JC virüs) reaktivasyonu sonucu ortaya çıkan yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili, santral sinir sisteminin demiyelinizasyonu ile karakterize nadir bir hastalıktır. Etiyolojide başta edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) ve lenfoproliferatif hastalıklar olmak üzere çeşitli sistemik hastalıkların tedavisinde kullanılan immünsupresif ajanlar yer almaktadır. Son yıllarda multiple skleroz (MS) ve bazı romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan natalizumab, efalizumab ve rituksimab gibi monoklonal antikor (mAb) tedavileri ile ilişkili PML olgularının sayısı da giderek artmaktadır. Etkilenmiş bireylerde SSS'deki tutulum bölgesine göre çeşitli klinik belirtiler görülebilmektedir. Immün sistemi baskılanmış bir bireyde yeni ortaya çıkan subakut başlangıçlı ve ilerleyici nörolojik bulgular, PML olasılığını düşündürmelidir.¹

PML, adını JC virüsü tarafından meydana gelen beyaz cevherdeki patolojik değişikliklerden alır. PML riski taşıyan en önemli üç hasta grubu;

immünoterapilerle tedavi edilmiş hematolojik malignite hastaları, HIV enfeksiyonlu hastalar ve monoklonal antikor tedavisi alan hastalardır. Farklı PML alt grupları için epidemiyolojik veriler sınırlı ve kısmen çelişkilidir çünkü PML tanılarının sistemik, ulusal veya uluslararası kayıtları bulunmamaktadır. PML insidansı için günümüzde sadece birkaç nüfus tabanlı çalışma bilinmektedir.¹

1980'ler ve 1990'larda insanlarda HIV hastaları için JC virüsü, santral sinir sisteminin en önemli fırsatçı enfeksiyonuydu ve PML hastalarının çoğunu oluşturmaktaydı. Ancak 2005 yılında ise MS ilacı olan natalizumab (NTZ) ile ilişkisi keşfedilmesi ve mAb kullanan hastalarda da PML görülmesi ile hastalığın insidansı değişmiştir. Iacobaeus ve arkadaşlarının yaptığı İsveç popülasyonunda 1988-2013 yılları arasında PML insidansı 0,026/100.000'dir. PML insidansının, mAb tedavilerinin kullanımıyla ilişkilendirilmesinde sonra ki 2011-2013 yılları arasında ise insidanda 0,11 artış olduğu bildirilmiştir.² Güney Finlandiya'da yapılan 2004-2016 yıllarını içeren çalışmada ise PML insidansı 0,12/100.000 olarak bildirilmiş ve mAb kullanımına bağlı bir artış bil-

¹ Dr., İzmir S.B.Ü. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, dr.mugebaykan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8299-6926

² Prof. Dr., İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., nodundar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5902-3501

SONUÇ

PML'nin tanısı klinik değerlendirmenin sık tekrarlanması, BOS testleri ve MRG sonuçlarının bir arada değerlendirilmesi ile konulabilir. Günümüzde NTZ dışında PML tanısı için sistematik ulusal veya uluslararası algoritmalar ve/veya veri kayıt sistemleri bulunmamaktadır. En kısa sürede diğer PML alt grupları için de risk sınıflandırma algoritmalarının ve veri kayıt sistemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kartau, Marge, et al. "Progressive multifocal leukoencephalopathy: current insights." *Degenerative neurological and neuromuscular disease* (2019): 109-121.
2. Iacobaeus E, Burkill S, Bahmanyar S, et al. The national incidence of PML in Sweden, 1988–2013. *Neurology*. 2018;90: e498–e506. doi:10.1212/WNL.0000000000004926
3. Kartau M, Verkoniemi-Ahola A, Paetau A, et al. The incidence and predisposing factors of John Cunningham virus-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in Southern Finland: a population-based study. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6:2. doi:10.1093/ofid/ofz024
4. Berger JR, Pall L, Lanska D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol*. 1998;4:1. doi:10.3109/13550289809113482
5. Blankenbach K, Schwab N, Hofner B, Adams O, KellerStanislawski B, Warnke C. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in Germany. *Neurology*. 2019;92:19. doi:10.1212/WNL.0000000000007451
6. Prosperini L, Scarpazza C, Imberti L, Cordioli C, De Rossi N, Capra R. Age as a risk factor for early onset of natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2017;23:5. doi:10.1007/s13365-017-0561-9
7. Swinnen, Bart, et al. "Predictive value of JC virus PCR in cerebrospinal fluid in the diagnosis of PML." *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 95.3 (2019): 114859.
8. Anand P, Hotan GC, Vogel A, Venna N, Mateen FJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a 25-year retrospective cohort study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(6):e618. doi: 10.1212/NXI.0000000000000618.
9. Prezioso, Carla, et al. "Which is the best PML risk stratification strategy in natalizumab-treated patients affected by multiple sclerosis?." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 41 (2020): 102008.



Bölüm 43

Nöroimmunolojik Hastalıklarda Aşılama

İsmail SOLMAZ¹

GİRİŞ

Santral Sinir Sisteminin (SSS), periferik sinir sisteminin (PSS), kas sisteminin ve nöromüsküler bileşkenin immün aracılı nölojik hastalıkları zaman içinde tanımlanmış olup, patofizyoloji üzerine çalışmalar devam etmektedir. Tedavide kullanılan ajanların sayısı ise gün geçtikçe artmaktadır.

İmmünoterapideki ilerlemeler ve patofizyolojik yollar temelinde hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi nöroimmünolojik hastalıkların yönetimini büyük ölçüde iyileştirmiştir ancak immünoterapiler ciddi enfeksiyon riski taşımakta olup hastaların aşılama programlarının planlanması hayati önem taşımaktadır. İmmünoterapinin başlanması sonrasında enfeksiyon profilaksisi için yapılacak olan aşılamalarda etkisizlik riskinin olabileceği unutulmamalıdır.

Aşılama ile antijen uygulanması sonrasında antikor oluşumunu ve hücresel düzeyde aktif immünizasyonun oluşması sağlanmaktadır. Aşı formları arasında zayıflatılmış canlı patojenler, inaktive edilmiş bütün patojenler, saflaştırılmış proteinler veya polisakkaritler ve genetik olarak

tasarlanmış antijenler bulunabilmektedir. COVID-19 aşısı ile DNA bazlı veya RNA bazlı aşılama tasarlanması daha çok gündeme gelmiştir.

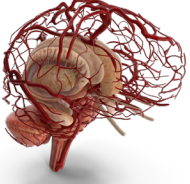
Nöroimmunolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların hem doğal, hem de adaptif immunitiyi bozabilme özelliği olduğundan dolayı hastalık modifiye edici ilaç (HMI) kullanımından önce hastaların aşılama durumları değerlendirilmeli ve eksik aşı varsa hastalara tedavi başlanmadan önce aşılması yapılmalıdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ve verilmesi gerekenden daha az antijen ile aşılama yapılması gereken bireylerde aşılama immünolojik etkileri adjuvan kullanımı ile artırılabilir. Adjuvan olarak yağ-su emülsiyonları, alüminyum, Toll-like reseptör agonistleri ve virozomlar kullanılabilir.^{1,2} Geniş kohort çalışmaları, meta analizler ve prospektif çalışmalar sonucunda; aşılama ile nöroimmunolojik hastalıkların ortaya çıkması veya prognoz üzerine olumsuz etki olabileceğine dair düşünceler bertaraf edilmiştir (3-5). Nöroimmunolojik hastalıklarda immünoterapide kullanılan ilaçlar ile aşılamada elde edilen literatür verilerine göre öneriler aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır.

¹ Doç. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, isolmaz68@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7943-9611

KAYNAKLAR

1. Del Giudice G, Rappuoli R, Didierlaurent AM. Correlates of adjuvanticity: A review on adjuvants in licensed vaccines. *Semin Immunol*. 2018;39:14-21.
2. Villarreal R, Casale TB. Commonly Used Adjuvant Human Vaccines: Advantages and Side Effects. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):2953-7.
3. Hapfelmeier A, Gasperi C, Donnachie E, Hemmer B. A large case-control study on vaccination as risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*. 2019;93(9):e908-e16.
4. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2011;258(7):1197-206.
5. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol*. 2017;264(6):1035-50.
6. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, Evershed J, Fox EJ, Herman A, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VE-LOCE study. *Neurology*. 2020;95(14):e1999-e2008.
7. Winkelmann A, Loebermann M, Barnett M, Hartung HP, Zettl UK. Vaccination and immunotherapies in neuroimmunological diseases. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(5):289-306.
8. Kim W, Kim SH, Huh SY, Kong SY, Choi YJ, Cheong HJ, et al. Reduced antibody formation after influenza vaccination in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with rituximab. *Eur J Neurol*. 2013;20(6):975-80.
9. Bingham CO, 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):64-74.
10. Rehnberg M, Brissert M, Amu S, Zendjanchi K, Håwi G, Bokarewa MI. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R111.
11. McCarthy CL, Tuohy O, Compston DA, Kumararatne DS, Coles AJ, Jones JL. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81(10):872-6.
12. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1352-63.
13. Bar-Or A, Freedman MS, Kremenutzky M, Menguy-Vacheron F, Bauer D, Jodl S, et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81(6):552-8.
14. Bar-Or A, Wiendl H, Miller B, Benamor M, Truffinet P, Church M, et al. Randomized study of teriflunomide effects on immune responses to neoantigen and recall antigens. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(2):e70.
15. Sørensen PS, Centonze D, Giovannoni G, Montalban X, Selchen D, Vermersch P, et al. Expert opinion on the use of cladribine tablets in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420935019.
16. Bock H, Juretzek T, Handreka R, Ruhnau J, Löbel M, Reuner K, et al. Humoral and cellular immune responses to SARS CoV-2 vaccination in People with Multiple Sclerosis and NMOSD patients receiving immunomodulatory treatments. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59:103554.
17. Vågberg M, Kumlin U, Svenningsson A. Humoral immune response to influenza vaccine in natalizumab-treated MS patients. *Neurol Res*. 2012;34(7):730-3.
18. Kaufman M, Pardo G, Rossman H, Sweetser MT, Forrestal F, Duda P. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;341(1-2):22-7.
19. Kappos L, Mehling M, Arroyo R, Izquierdo G, Selmaj K, Curovic-Perisic V, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;84(9):872-9.
20. Signoriello E, Bonavita S, Sinisi L, Russo CV, Maniscalco GT, Casertano S, et al. Is antibody titer useful to verify the immunization after VZV Vaccine in MS patients treated with Fingolimod? A case series. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;40:101963.
21. Mehling M, Fritz S, Hafner P, Eichin D, Yonekawa T, Klimkait T, et al. Preserved antigen-specific immune response in patients with multiple sclerosis responding to IFN β -therapy. *PLoS One*. 2013;8(11):e78532.
22. Schwid SR, Decker MD, Lopez-Bresnahan M. Immune response to influenza vaccine is maintained in patients with multiple sclerosis receiving interferon beta-1a. *Neurology*. 2005;65(12):1964-6.
23. Metze C, Winkelmann A, Loebermann M, Hecker M, Schweiger B, Reisinger EC, et al. Immunogenicity and predictors of response to a single dose trivalent seasonal influenza vaccine in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying therapies. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25(2):245-54.
24. Olberg HK, Cox RJ, Nostbakken JK, Aarseth JH, Vedeler CA, Myhr KM. Immunotherapies influence the influenza vaccination response in multiple sclerosis patients: an explorative study. *Mult Scler*. 2014;20(8):1074-80.
25. Olberg HK, Eide GE, Cox RJ, Jul-Larsen Å, Lartey SL, Vedeler CA, et al. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):527-34.
26. Winkelmann A, Metze C, Frimmel S, Reisinger EC, Zettl UK, Loebermann M. Tick-borne encephalitis vaccination in multiple sclerosis: A prospective, multicenter study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(2).
27. von Hehn C, Howard J, Liu S, Meka V, Pultz J, Mehta D, et al. Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5(1):e409.

28. Sabatino JJ, Jr., Mittl K, Rowles WM, McPolin K, Rajan JV, Laurie MT, et al. Multiple sclerosis therapies differentially affect SARS-CoV-2 vaccine-induced antibody and T cell immunity and function. *JCI Insight*. 2022;7(4).
29. Richi P, Yuste J, Navío T, González-Hombrado L, Salido M, Thuissard-Vasallo I, et al. Impact of Biological Therapies on the Immune Response after Pneumococcal Vaccination in Patients with Autoimmune Inflammatory Diseases. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3).
30. Richi P, Alonso O, Martín MD, González-Hombrado L, Navío T, Salido M, et al. Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccine in patients on biological therapy: results of the RIER cohort study. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2751-6.
31. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1362-6.
32. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Hidaka T, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):2006-10.
33. Alashkar F, Vance C, Herich-Terhürne D, Preising N, Dührsen U, Röth A. Serologic response to meningococcal vaccination in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) chronically treated with the terminal complement inhibitor eculizumab. *Ann Hematol*. 2017;96(4):589-96.
34. Bühler S, Eperon G, Ribí C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14159.
35. Pickering LK, Baker, C., Kimberlin, D. W. & Long, S. Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. in *Red Book: American Academy of Pediatrics*; 2009.
36. Groot N, Heijstek MW, Wulffraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(7):46.
37. Borba EF, Saad CG, Pasoto SG, Calich AL, Aikawa NE, Ribeiro AC, et al. Influenza A/H1N1 vaccination of patients with SLE: can antimalarial drugs restore diminished response under immunosuppressive therapy? *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1061-9.
38. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, de Carvalho JF, Bonfá E. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(5):350-4.
39. Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology--mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(2):80-9.
40. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunol*. 2017;29(11):491-8.
41. Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol*. 2014;164(3):342-51.
42. Guptill JT, Juel VC, Massey JM, Anderson AC, Chopra M, Yi JS, et al. Effect of therapeutic plasma exchange on immunoglobulins in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2016;49(7):472-9.
43. Etemadifar M, Sedaghat N, Nouri H, Lotfi N, Chitsaz A, Khorvash R, et al. SARS-CoV-2 serology among people with multiple sclerosis on disease-modifying therapies after BBIBP-CorV (Sinopharm) inactivated virus vaccination: Same story, different vaccine. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;57:103417.
44. Giossi R, Consonni A, Torri Clerici V, Zito A, Rigoni E, Antozzi C, et al. Anti-Spike IgG in multiple sclerosis patients after BNT162b2 vaccine: An exploratory case-control study in Italy. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;58:103415.
45. Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, Harari G, Magalashvili D, Sonis P, et al. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211012835.
46. Achiron A, Dolev M, Menascu S, Zohar DN, Dreyer-Alster S, Miron S, et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: What we have learnt by February 2021. *Mult Scler*. 2021;27(6):864-70.
47. Sormani MP, Inglese M, Schiavetti I, Carmisciano L, Laroni A, Lapucci C, et al. Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. *EBioMedicine*. 2021;72:103581.
48. Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, Harari G, Dolev M, Menascu S, et al. Humoral immune response in multiple sclerosis patients following PfizerBNT162b2 COVID19 vaccination: Up to 6 months cross-sectional study. *J Neuroimmunol*. 2021;361:577746.
49. Solmaz I, Anlar B. Immunization in multiple sclerosis and other childhood immune-mediated disorders of the central nervous system: A review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021;33:125-34.



Bölüm 44

Nöroimmunolojide İlaç Rehberi

Cansu MİÇOOĞULLARI¹

Faruk İNCECİK²

GİRİŞ

Nöroimmünoloji araştırma ve geliştirme çalışmaları, özellikle multipl skleroz (MS) ile myastenia gravis (MG), nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları ve miyelin oligodendrosit glikoprotein antikör hastalığı gibi nöroimmünolojik hastalıkların tedavisinde önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Sadece multipl skleroz için onaylanan 20'den fazla ilaç ile tedavi daha kişisel hale gelmiştir.¹ Özellikle B hücrelerini hedef alan hastalık modifiye edici tedavilerin onaylanması, bu hastalıkların yönetiminde immünoterapötik müdahalelerin rolünü vurgulamıştır. Yeni otoantikörlerin keşfi ile yeni tedaviler giderek artmaktadır. Bu bölümde hem akut dönemde kullanılan immünomodulator tedavi seçenekleri hem de profilaktik/koruyucu tedavilere değinilecektir.

KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler, endojen kortizonun etkisini taklit eden ve DNA düzeyinde protein ekspresyonu yoluyla metabolizmayı ve bağışıklık fonksiyonunu değiştiren sentetik hormonlardır. Ayrıca, kortikosteroidler antiinflamatuvar ve immunsupresif etkisi nedeniyle birçok alanda kullanılır.²

Kortikosteroidler sadece otoimmün hastalıklar için değil, çeşitli nörolojik hastalıklar için de kullanılır; enflamatuvar enfeksiyonlar ile ilgili süreçler (örn. tüberküloz veya bakteriyel menenjit), birincil refrakter baş ağrıları (örn. küme baş ağrısı), Duchenne müsküler distrofisi ve otoimmün veya otoinflamatuvar hastalıklar (örn. Behçet sendromu, Still hastalığı, sarkoidoz, multipl skleroz nöksleri, nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu [NMOSD] nöksleri, akut dissemine ensefalomyelit [ADEM], vb.).³

İntravenöz metilprednizolonun (İV MP) ilk basamak tedavi olarak kullanıldığı nöroimmün hastalıklar arasında; MS, anti-miyelin oligodendrosit glikoprotein (anti-MOG) ilişkili hastalık ve NMOSD, optik nörit, otoimmün ensefalit, nörosarkoidozis, kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropatiler (KİDP), inflamatuvar miyopatiler, ADEM, transvers miyelit (TM) bulunmaktadır.³

Glukokortikoidlerin santral sinir sistemindeki (SSS) etkileri, inflamasyonun baskılanmasıdır; bunu da polimorfonükleer lökositlerin SSS'ye göçünü baskılayarak ve artmış kapiller geçirgenliği azaltarak gösterirler.^{4,5}

Lenfosit proliferasyonu ile hücre aracılı bağışıklığı inhibe ederler; dolaşımdaki T yardımcı

¹ Arş. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., rengin_su@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0003-0161-0898

² Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., fincecik@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-1901-910X

supresif veya immünomodülatör ilaçların doğru yönetimi daha iyi sonuçlar elde etmek için çok önemlidir. Kullanılan her bir ilacın dozları, yan etkileri ve takip detayları hakkında bilgi sahibi olmak, immünosupresyonun riskleri ve faydaları arasında bir denge kurmak için gereklidir. Aşılama, enfeksiyon profilaksisi ve yan etki taraması tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında dikkat edilmesi gereken önemli hususlardır. Bu derleme, immünosupresif veya immünomodülatör ilaçlarla tedavi gören hastaların yönetimine yardımcı olmak için nörologlar için bir rehber görevi görebilir.

KAYNAKLAR

- Haghikia, Aiden, Georg Schett, and Dimitrios Mougakakos. "B cell-targeting chimeric antigen receptor T cells as an emerging therapy in neuroimmunological diseases." *The Lancet Neurology* 23.6
- Gold R, Buttgereit F, Toyka KV. Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuroimmunological disorders. *J Neuroimmunol.* 2001;117:1-8.
- Rizvi, Syed, Jonathan F. Cahill, and Patricia K. Coyle, eds. *Clinical Neuroimmunology*. Springer International Publishing, 2020.
- Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 2017 Apr 12;357:j1415.
- Stanbury RM, Graham EM. Systemic corticosteroid therapy-- side effects and their management. *Br J Ophthalmol.* 1998 Jun 1;82(6):704-8.
- Buttgereit F, da Silva JAP, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002 Aug 1;61(8):718-22.
- Yasir M, Goyal A, Bansal P, Sonthalia S. Corticosteroid adverse effects. In: StatPearls . Treasure Island (FL):StatPearls Publishing; 2021.
- La Mantia L, Eoli M, Milanese C, Salmaggi A, Dufour A, Torri V. Doubleblind trial of dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis acute relapses. *Eur Neurol.* 1994;34(4):199-203
- Bracken, M.B. Shepard, M.J. Collins, W.F. Holford, T.R. Young, W. Baskin, D.S. Eisenberg, H.M. Flamm, E. Le-Summers, L. & J. Maroon: A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 322, 1405- 1411 (1990)
- Sebire, G. Hollenberg, H. Meyer, L. Huault, G. Landrieu, P. & M. Tardieu: High dose methylprednisolone in severe acute transverse myelopathy. *Arch Dis Child* 76, 167-168 (1997)
- Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med.* 1992;326:581-8.
- Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1998(2)
- Watanabe, S.; Misu, T.; Miyazawa, I.; Nakashima, I.; Shiga, Y.; Fujihara, K.; Itoyama, Y. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: A retrospective analysis. *Mult. Scler.* 2007, 13, 968-974
- Ramanathan, Sudarshini, et al. "Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 89.2 (2018): 127-137. (2024): 615-624.
- Stingl, Cory, Kathleen Cardinale, and Heather Van Mater. "An update on the treatment of pediatric autoimmune encephalitis." *Current Treatment Options in Rheumatology* 4 (2018): 14-28.
- Doets, Alex Y., et al. "Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1 (2020).
- Akman-Demir, Gülflen. "Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum."
- Ugarte A , Danza A , Ruiz-Irasterza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:482-9
- Buttgereit F , da Silva JA , Boers M et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002;61:718-22.
- Motta, Francesca, et al. "Steroid-induced osteonecrosis." *Journal of translational autoimmunity* 5 (2022): 100168.
- Alves C, Robazzi TCV, Mendonça M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr (Rio J).* 2008 May-Jun;84(3):192-202.
- Sevim S. Relapses in multiple sclerosis: definition, pathophysiology, features, imitators, and treatment. *Turk J Neurol.* 2016;22(3):99-108.
- Arnason B, Berkovich R, Catania A, Lisak RP, Zaidi M. Mechanisms of action of adrenocorticotrophic hormone and other melanocortins relevant to the clinical management of patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2013;19(2):130-6.
- Lisak RP, Benjamins JA. Melanocortins, melanocortin receptors and multiple sclerosis. *Brain Sci.* 2017;7(8):104.

25. DEMİR, Büşra Şeniz, Zehra Büşra AZİZOĞLU, and Ahmet EKEN. "Nöroimmünolojik ve Nörodejeneratif Hastalıklarda İmmün Sistem ve İnflamatuvar Mekanizmalar." *Türkiye Klinikleri Pediatric Neurology-Special Topics* 4.2 (2023): 1-20.
26. Paprocka, Justyna, et al. "Effectiveness of ACTH in patients with infantile spasms." *Brain Sciences* 12.2 (2022): 254.
27. Mesut, Güngör, et al. "The Effectiveness of Acth Therapy According to Etiology in Patients with West Syndrome and Its Long-Term Effects on Bone Mineral Metabolism and Adrenal Pathway." *Çocuk Dergisi* 22.1 (2022): 30-37.
28. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, et al. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics* 1996; 97:375.
29. Hodgeman RM, Kapur K, Paris A, et al. Effectiveness of once-daily high-dose ACTH for infantile spasms. *Epilepsy Behav* 2016; 59:4.
30. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG. High-dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms. *J Pediatr* 1994; 124:803.
31. Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K, et al. A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain Dev* 1999; 21:461.
32. Feutren G, Abeywickrama K, Friend D, von Graffenried B: Renal function and blood pressure in psoriasis patients treated with cyclosporine. *Br J Dermatol* 1990;122(Suppl 36):57-69.
33. GÜLEÇ, Bade, and Sabahattin SAİP. "Multipl Skleroz; Atak ve Tedavisi." *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics* 13.4 (2020): 68-73.
34. Broen JCA, van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Mar;16(3):167-78
35. Ryan m, North K, muntoni F. myasthenia and disorders of the neuromuscular junction. in: Arzimanoglou A, o'Hare A, johnston m, ouvrier R, eds. Aicardi's diseases of the Nervous System in Childhood. 4th ed. london: mac Keith press; 2018. p.1294-309.
36. Martínez Torre S, Gómez Molinero I, Martínez Girón R. An Update On Myasthenia Gravis. *Semergen*. 2018;44(5):351-4. Doi: 10.1016/J.Semergen.2018.01.003
37. Deymeer F. History of myasthenia gravis revisited. *Noro psikiyatr Ars*. 2020;58(2):154-62. doi: 10.29399/npa.27315.
38. Andrews pi. Autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Semin Neurol*. 2004;24(1):101-10. doi: 10.1055/s-2004-829591.
39. McWilliam M, Khan U. Azathioprine and the neurologist. *Pract Neurol*. 2020 Feb;20(1):69-74.
40. ALTUN, Yaşar. "Mitoxantron Azathioprine ve Diğer İmmüsupressan İlaçlar." *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics* 13.4 (2020): 148-151.
41. Chan ESL, Cronstein BN. Mechanisms of action of methotrexate. *Bull Hosp Joint Dis* (2013). 2013;71 Suppl 1:S5-8.
42. Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Mar;16(3):145-54.
43. Ashtari, F.; Savoj, M.R. Effects of low dose methotrexate on relapsing-remitting multiple sclerosis in comparison to Interferon β -1 α : A randomized controlled trial. *J. Res. Med. Sci*. 2011, 16, 457–462
44. Stark, J.W.; Josephs, L.; Dulak, D.; Clague, M.; Sadiq, S.A. Safety of long-term intrathecal methotrexate in progersive forms of MS. *Ther. Adv. Neurol. Disord*. 2019, 12, 1–8.
45. Hartmann, J.; Rivner, M.H. Methotrexate in myasthenia gravis. *Clin. Neurophysiol*. 2009, 120, e123–e124.
46. Gold, R.; Schneider-Gold, C. Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. *Neurotherapeutics* 2008, 5, 535–541.
47. Abdou, A.M. Methotrexate for treatment of myasthenia gravis. *Neurology* 2007, 62 (Suppl. S1), 300–301.
48. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl H. Methotrexate and psoriasis. 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:824-37.
49. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U et al. Guidelines on the teratment of psoriasis vulgaris (English version) update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:51-99.
50. Okuda DT. Immunosuppressive treatments in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:503-11
51. Romão VC, Lima A, Bernardes M, Canhão H, Fonseca JE. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: can we predict toxicity? *Immunol Res*. 2014 Dec;60(2-3):289-310.
52. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an old drug with new tricks. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 10;20(20):5023.
53. Michel L, Vukusic S, De Seze J, Ducray F, Ongagna JC, Lefrère F, et al. Mycophenolate mofetil in multiple sclerosis: a multicentre retrospective study on 344 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:279-83
54. Rahman ANA, Tett SE, Staatz CE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in patients with autoimmune disease. *Clin Pharmacokinet*. 2013 May;52(5):303-31.
55. Lee A, Bridges LR, Lloyd M, Barker R, Wren DR, Galtrey CM. Epstein- Barr virus associated CNS lymphoproliferative disorder after longterm immunosuppression. *Pract Neurol*. 2020 Feb;20(1):83-6.
56. Roche laboratories. Our products: Cellcept: Complete product information. Roche U.S: Pharmaceuticals 2000.
57. Kappos L, Patzold U, Dommasch D, Poser S, Haas J, Krauseneck P, et al. Cyclosporine versus azathioprine in the long term treatment of multiple sclerosis; results of German multicenter study. *Ann Neurol*. 1988;23(1):56-63
58. Rudge P, Koetsier JC, Mertin J, Mispelblom Beyer JO, Van Walbeek HK, Clifford Jones R, et al. Randomised double-blind controlled trial of cyclosporine in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(5):559-65
59. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, et al: Oral cyclosporin in psoriasis: a systemic review on treatment mo-

- dalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 2):19-27.
60. Kovarsky J. Clinical pharmacology and toxicology of cyclophosphamide: emphasis on use in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 1983;12:359-72.
 61. Ahlmann M, Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Oct;78(4):661-71.
 62. Taşkırđı, Elif Didinmez, and Nihal Olgaç Dündar. "İmmünomodulator Tedavi ve Nöroimmunolojide Yeni Tedavi Seçenekleri." *Türkiye Klinikleri Pediatric Neurology-Special Topics* 4.2 (2023): 279-288.
 63. Okuda DT. Immunosuppressive treatments in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:503-11
 64. Makhani N, Gorman MP, Branson HM, Stazzone L, Banwell BL, Chitnis T. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72:2076-82.
 65. Stillwell TJ, Benson Jr RC. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. A review of 100 patients. *Cancer*. 1988;61:451-7.
 66. De Ridder D, van Poppel H, Demonty L, et al. Bladder cancer in patients with multiple sclerosis treated with cyclophosphamide. *J Urol*. 1998;159:1881-4.
 67. Khizroeva J, Nalli C, Bitsadze V, Lojaccono A, Zatti S, Andreoli L, et al. Infertility in women with systemic autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec;33(6):101369.
 68. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Nov;6(11):638-47.
 69. Van den Brand JAJG, van Dijk PR, Hofstra JM, Wetzels JFM. Cancer risk after cyclophosphamide treatment in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Jun 6;9(6):1066-73.
 70. Whittam DH, Tallantyre EC, Jolles S, Huda S, Moots RJ, Kim HJ, et al. Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice. *Pract Neurol*. 2019 Feb;19(1):5-20.
 71. Ellwardt E, Rolfes L, Klein J, Pape K, Ruck T, Wiendl H, et al. Ocrelizumab initiation in patients with MS: a multicenter observational study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Apr 9;7(4):e719.
 72. Liossis SN, Sfrikakis PP. Rituximab-induced B cell depletion in autoimmune diseases: potential effects on T cells. *Clin Immunol*. 2008;127:280-5.
 73. Fanale MA, Younes A. Monoclonal antibodies in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Drugs*. 2007;67:333-50.
 74. Schuna AA. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1702-10.
 75. Cree BA et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005;64:1270-2.
 76. Salzer J, Lycke J, Wickström R, Naver H, Piehl F, Svenningsson A. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *J Neurol*. 2016;263(2):322-6.
 77. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, Twilt M, Waldman AT, Narula S, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 2014;83(2):142-50.
 78. Ghezzi A, Banwell B, Bar-Or A, Chitnis T, Dale RC, Gorman M, et al. Rituximab in patients with pediatric multiple sclerosis and other demyelinating disorders of the CNS: Practical considerations. *Mult Scler*. 2021;27(12):1814-22.
 79. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1829-39
 80. Coles A, Wing MG, Molyneux P, et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1999;46(3):296-304.
 81. Straus Farber R, Harel A, Lublin F. Novel agents for relapsing forms of multiple sclerosis. *Annu Rev Med*. 2016;67:309-21.
 82. Flynn JM, Byrd JC. Campath-1H monoclonal antibody therapy. *Curr Opin Oncol*. 2000;12:574-81.
 83. Coles AJ, Cox A, Le Page E, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol*. 2006;253:98-108.
 84. Coles A, Deans J, Compston A. Campath-1H treatment of multiple sclerosis: lessons from the bedside for the bench. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;106:270-4.
 85. Fox E et al. Two-years results with alemtuzumab in patients with active relapsing remitting multiple sclerosis who have failed licensed beta interferon therapies. *Mult Scler*. 2007;13:A558.
 86. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1786-801.
 87. UZUNER, Gülnur TEKGÖL, and Nevzat UZUNER. "Alemtuzumab." *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics* 13.4 (2020): 144-147.
 88. Berger T, Elovera I, Fredrikson S, McGuigan C, Moiola L, Myhr K-M, et al. Alemtuzumab use in clinical practice: recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. *CNS Drugs*. 2017 Jan;31(1):33-50.
 89. Wray S, Havrdova E, Snyderman DR, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ, et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CAREMS II studies and the CAMMS03409 extension study. *Mult Scler*. 2019 Oct;25(12):1605-17.
 90. Shirani A, Stüve O. Natalizumab for Multiple Sclerosis: a case in point for the impact of translational neuroimmunology. *J Immunol*. 2017 Feb 15;198(4):1381-6.
 91. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of

- Neurology. Neurology. 2008;71:766–73.
92. Putzki N, Kolli K, Woods S, Igwe E, Diener HC, Limmoth V. Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing remitting MS. *Eur J Neurol*. 2009;16:424–6.
 93. Miller DH, Khan oA, Sheremata WA, Blumhardt ID, Rice Gp, libonati MA, et al. international Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2003;348(1):15–
 94. GÖKÇE, Şeyda Figül. “Natalizumab.” *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics* 13.4 (2020): 141–143.
 95. Ryerson LZ, Frohman TC, Foley J, Kister I, Weinstock-Guttman B, Tornatore C, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jul 14;87(8):885–9.
 96. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, Cutter G, Wiendl H. Natalizumab-associated PML: challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology*. 2017 Mar 21;88(12):1197–1205
 97. Polman CH, o'Connor pW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos I, Miller DH, et al. AFFIRM investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899–910.
 98. Hermann R, Karlsson MO, Novakovic AM, Terranova N, Fluck M, Munafo A. The clinical pharmacology of cladribine tablets for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Mar 5;58(3):283–97.
 99. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensenet PS, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):416–26.
 100. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLADribine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler*. 2011 May 1;17(5):578–93.
 101. TURGUT, Nilda. “Kladribin.” *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics* 13.4 (2020): 128–131.
 102. Signori A, Saccà F, Lanzillo R, Maniscalco GT, Signoriello E, Repice AM, et al. Cladribine vs other drugs in MS: merging randomized trial with real-life data. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(6):e878.
 103. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018;24(12):1594–604.
 104. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, Heining P, Schmouder R, Francis G, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Nov;9(11):883–97
 105. Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):859–73.
 106. Chun J, Kihara Y, Jonnalagadda D, Blaho VA. Fingolimod: Lessons Learned and New Opportunities for Treating Multiple Sclerosis and Other Disorders. *Annu. Rev. Pharmacol.Toxicol*. 2019;59:149–70.
 107. KURTULUŞ, Fatma. “Fingolimod.” *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics* 13.4 (2020): 122–127.
 108. Fragoso YD, Adoni T, Gomes S, Gonçalves MVM, Parolin LF, Rosa G, et al. Severe Exacerbation of Multiple Sclerosis following withdrawal of fingolimod. *Clin Drug Investig*. 2019 Sep 1;39(9):909–13.
 109. Calabresi, Peter A., et al. “Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.” *The Lancet Neurology* 13.6 (2014): 545–556.
 110. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387–401. .
 111. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann. Neurol*. 2011;69:759–77.
 112. Druart C, Sankari SE ,Pesch VV. Longterm safety and real-world effectiveness of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Patient Related Outcome Measures*. 2018;9 1–10.
 113. Yoshii F, Moriya Y, Ohnuki T, Ryo M, Takahashi W. Neurological safety of fingolimod: an updated review. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2017;8(3):233–43.
 114. Diebold M, Sievers C, Bantug G, Sanderson N, Kappos L, Kuhle J, et al. Dimethyl fumarate influences innate and adaptive immunity in multiple sclerosis. *J Autoimmun*. 2018 Jan;86:39–50.
 115. Gross CC, Schulte-Mecklenbeck A, Klinsing S, Posevitz-Fejfar A, Wiendl H, Klotz L. Dimethyl fumarate treatment alters circulating T helper cell subsets in multiple sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2016;3(1): e183.
 116. Linker RA, Lee DH, Ryan S, Van Dam AM, Conrad R, Bista P, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011;134(3):678–92.
 117. Moharreh-Khiabani D, Linker RA, Gold R, Stangel M. Fumaric acid and its esters: an emerging treatment for multiple sclerosis. *Current Neuropharmacology*. 2009;7(1):60–4
 118. Montes Diaz G, Hupperts R, Fraussen J, Somers V. Dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis: Recent advances in clinical and immunological studies. *Autoimmun Rev*. 2018 ;17(12):1240–50.
 119. Kürtüncü M. Multipl Skleroz : Oral Tedaviler. Karabudak R, editör. Temel ve Klinik Nöroimmunoloji. 1.Baskı. Ankara: Ada yayıncılık: 2013.p.395.
 120. Scannevin RH, Chollate S, Jung MY, Shackett M, Patel H, Bista P, et al. Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 pathway. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;341(1):274–84.

121. Fernández Ó, Giovannoni G, Fox RJ, Gold R, Phillips JT, Potts J, et al. Efficacy and Safety of Delayed-release Dimethyl Fumarate for relapsing-remitting Multiple Sclerosis in prior interferon users: an integrated analysis of DEFINE and CONFIRM. *Clin Ther*. 2017 Aug 1;39(8):P1671-9.
122. Blair HA. Dimethyl Fumarate: a review in relapsing-remitting MS. *Drugs*. 2019 Dec;79(18):1965-76.
123. Alroughani R, Das R, Penner N, Pultz J, Taylor C, Eraly S. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in pediatric patients with relapsing multiple sclerosis (FOCUS). *Pediatr Neurol*. 2018;83:19-24. doi: 10.1016/j.pediatrneurol. 2018.03.007.
124. Makhani N, Schreiner T. Oral dimethyl fumarate in children with multiple sclerosis: a dual-center study. *Pediatr Neurol*. 2016;57:101-4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol. 2016.01.010.
125. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*. 2014 Apr;74(6):659-74.
126. Ringshausen I, Oelsner M, Bogner C, Peschel C, Decker T. The immunomodulatory drug leflunomide inhibits cell cycle progression of B-CLL cells. *leukemia*. 2008;22(3):635-8
127. li I, liu J, Delohery T, zhang D, Arendt C, Jones C. The effects of teriflunomide on lymphocyte subpopulations in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *J Neuroimmunol*. 2013;265(1-2):82-90.
128. Faissner S, Gold R. Efficacy and Safety of the Newer Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2010. *CNS Drugs*. 2018;32(3):269- 87.
129. Taşkapılıoğlu Ö. Recent Advances in the Treatment for Multiple Sclerosis; Current New Drugs Specific for Multiple Sclerosis. *Arch Neuropsychiatry* 2018;55: (Supplement 1): S15–S20
130. Paik J. Teriflunomide: pediatric first approval. *Paediatr Drugs*. 2021;23(6):609- 13.
131. Macaron G, Feng J, Moodley M, Rensel M. Newer treatment approaches in pediatric-onset multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(10):50.
132. Aly I, Hemmer B, Korn T. From leflunomide to Teriflunomide: Drug Development and immunosuppressive Oral Drugs in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(6):874-91.
133. Chan A, de Seze J, Comabella M. Teriflunomide in Patients with Relapsing-Remitting Forms of Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2016;30(1):41
134. Klotz I, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, et al. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Apr 1;12:1756286419836571
135. Kieseier BC. The mechanism of action of interferon-β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011 Jun 1;25(6):491-502.
136. Calabresi, P.A.; Wilterdink, J.L.; Rogg, J.M.; Mills, P.; Webb, A.; Whartenby, K.A. An open-label trial of combination therapy with interferon beta-1a and oral methotrexate in MS. *Neurology* 2002, 58, 314–317.
137. Durelli L, Barbero P, Clerico M; INCOMIN Trial Study Group. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;26(12): 2264.
138. Sorensen PS. Neutralizing antibodies against interferon-beta. *Ther Adv Neurol Disord* 2008;1(2):125-41.
139. Bermel RA, Rudick RA. Interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2007 Oct;4(4):633-46.
140. Landi D, Albanese M, Fabio Buttari, Monteleone F, Boffa L, Rossi S et al. Management of flu-like syndrome with cetirizine in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis during therapy with interferon beta: Results of a randomized, cross-over, placebo-controlled pilot study. *PLoS ONE*. 2017;12(7): e0165415.
141. Hakkarainen KM, Juuti R, Burkill S, Geissbühler Y, Sabidó M, Popescu C, et al. Pregnancy outcomes after exposure to interferon beta: a register-based cohort study among women with MS in Finland and Sweden. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 Oct 7;13:1756286420951072.
142. McKeage K. Glatiramer Acetate 40 mg/mL in relapsing-remitting multiple sclerosis: a review. *CNS Drugs*. 2015 May;29(5):425-32.
143. Ziemssen T, Ashtamker N, Rubinchick S, Knappertz V, Comi G. Longterm safety and tolerability of glatiramer acetate 20 mg/ml in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Feb;16(2):247-55. .
144. Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsay JW, Lisak R, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler*. 2010Mar 1;16(3):342-50.
145. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R; GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73(6):705-13.
146. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1987; 317(7):408-14.
147. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995;45(7):1268-76.
148. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging—measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;49(3):290-7.
149. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9700):1503-11.

150. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Ashtamker N, Davis MD, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73(6):705-13.
151. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol*. 2018;9:1299.
152. Konuskan B, Anlar B. Treatment in childhood central nervous system demyelinating disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(11):1281-8.
153. Bramlage CP, Schröder K, Bramlage P, Ahrens K, Zapf A, Müller GA, et al. Predictors of complications in therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*. 2009;24(6):225-31.
154. Acosta CM, Cortes C, MacPhee H, Namaka MP. Exploring the role of nerve growth factor in multiple sclerosis: implications in myelin repair. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013;12(8):1242-56.
155. Cutter G. Indirect comparison of glatiramer acetate 40 mg/mL TIW and 20 mg/mL QD dosing regimen effects on relapse rate: results of a predictive statistical model. Poster,ECTRIMS, 2014 (Boston).
156. Bayry J, Thirion M, Misra N, Thorenoor N, Delignat S, Lacroix-Desmazes S, et al. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *Neurol Sci*. 2003 Oct;24 Suppl 4:S217-21.
157. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol*. 2018;9:1299.
158. Berger M. Adverse effects of IgG therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013 Nov-Dec;1(6):558-66.
159. Salameh JS, Deeb W, Burawski L, Wright S, Souayah N. Safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2016 Mar;17(3):110-9.
160. Lemaire A, Parquet N, Galicier L, Boutboul D, Bertin-champ R, Malphettes M, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: technical aspects and complications. *J Clin Apher*. 2017 Dec;32(6):405-12.
161. Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, Weinstein R, Clark P, Balogun RA. Introduction and overview of the therapeutic apheresis. *J Clin Apher*. 2010;25(5): 240-9.
162. Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(1): 181-90.
163. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidencebased guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011; 76(3):294-300.
164. Meca-Lallana JE, Hernández-Clares R, León-Hernández A, Genovés Aleixandre A, Cacho Pérez M, Martín-Fernández JJ. Plasma exchange for steroid-refractory relapses in multiple sclerosis: an observational, MRI pilot study. *Clin Ther* 2013;35(4):474-85.
165. Stork L, Ellenberger D, Beißbarth T, et al. Differences in the Responses to Apheresis Therapy of Patients With 3 Histopathologically Classified Immunopathological Patterns of Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018;75(4):428-35.
166. Konuskan B, Anlar B. Treatment in childhood central nervous system demyelinating disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(11):1281-8.
167. Pham HP, Staley EM, Schwartz J. Therapeutic plasma exchange- a brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects. *Transfus Apher Sci*. 2019 Jun 1;58(3):P237-46.
168. Osman C, Jennings R, El-Ghariani K, Pinto A. Plasma exchange in neurological disease. *Pract Neurol*. 2020 Apr;20(2):92-9.
169. GÜLEÇ, Bade, and Sabahattin SAİP. "Multipl Skleroz; Atak ve Tedavisi." *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics* 13.4 (2020): 68-73.
170. SBIIm. Calendário de vacinação pacientes especiais 2019-2020. Sociedade Brasileira de Imunizações; 2019.
171. Bühler S, Eperon G, Ribí C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly*. 2015 Jul 28;145:w14159.
172. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb 1;58(3):309-18.
173. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):644-49.
174. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowes Y, Conlon C, de Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009 Jun 1;3(2):47-91.
175. Pitsioui GG, Kioumis IP. Pneumococcal vaccination in adults: does it really work? *Respir Med*. 2011 Dec 1;105(12):P1776-83.
176. Horsburgh Jr CR, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*. 2011 Apr 14;364(15):1441-8.
177. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009 Sep;50(3):661-2.
178. Natário A, Matias P, Weigert A. An update on immunosuppression for the HIV-positive kidney transplant recipient. *Port J Nephrol Hypertens*. 2012;26(2):139-47.
179. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):616-23.
180. Mohseni M, Boniface MP, Graham C. Mononucleosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.