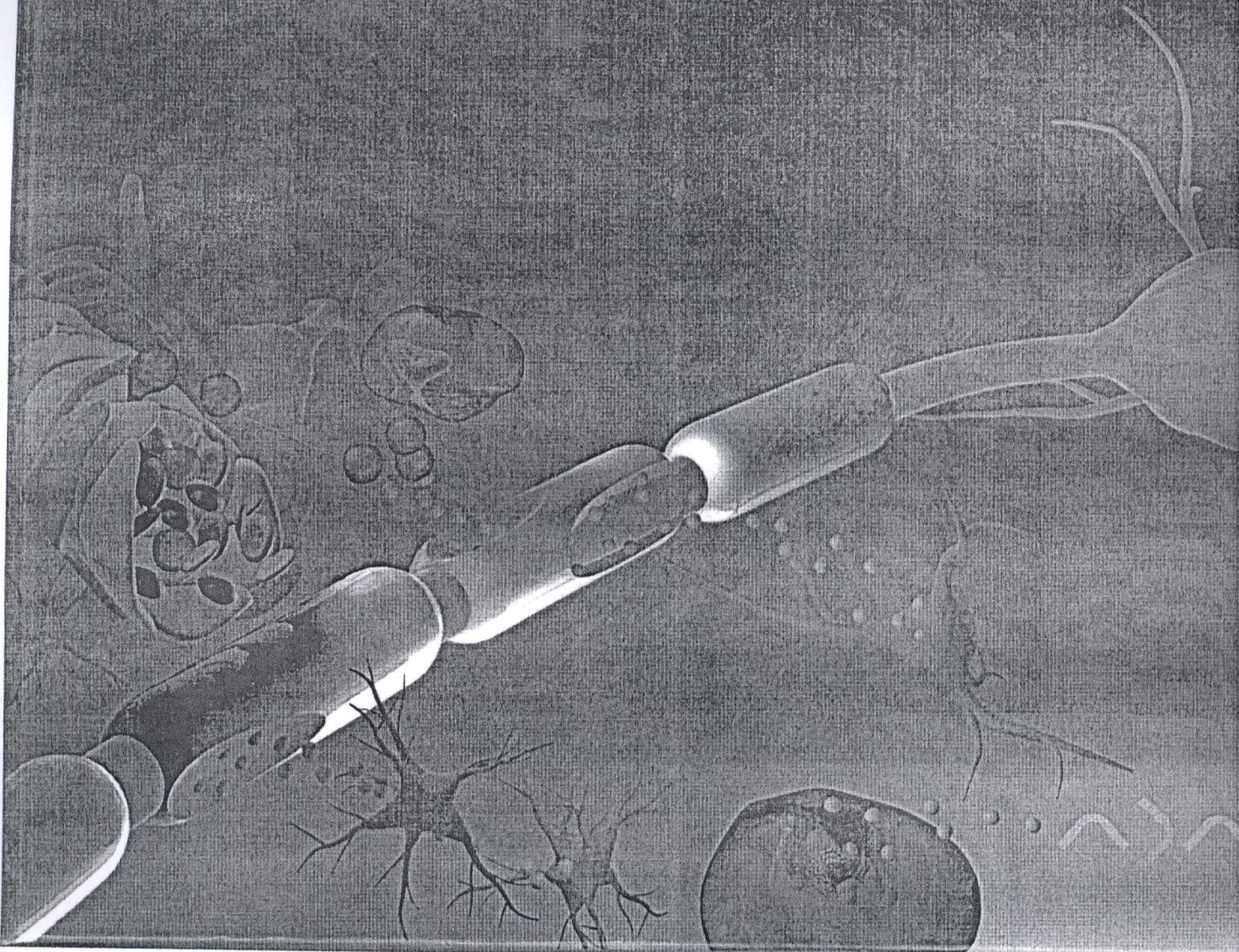


Temel ve Klinik Nöroimmünoloji

Rana Karabudak



Temel ve Klinik Nöroimmünoloji

EDİTÖR

PROF. DR. RANA KARABUDAK

Hacettepe Üniversitesi,
Nöroloji Anabilim Dalı - Nöroimmünoloji Ünitesi

TEMEL İMMÜNOLOJİ BÖLÜM EDİTÖRÜ

PROF. DR. DİCLE GÜÇ

Hacettepe Üniversitesi
Onkoloji Enstitüsü - Temel Onkoloji Anabilim Dalı

~>~

© 2013 ADA Basın Yayın Ltd. Şti.
iletisim@ada-medya.com

Kitap Adı
Temel ve Klinik Nöroimmünoloji

ISBN
978-605-63678-1-6

Editör
Rana Karabudak

Proje
Gürdal Şahin

İllüstrasyonlar ve Kapak Tasarımı
Bengt Mattsson

Sayfa Uygulama
ADA Basın Yayın

Genel Sanat Yönetmeni
Erdal Şahin

Baskı ve Cilt
Sincan Matbaası-Ankara

UYARI

Bu kitabın basım, yayın ve satış hakları ADA Basın Yayın'a aittir. Kitabın tümü ya da bazı bölümleri, tablo, şekil ve grafikleri izi alınmadan kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır. Kitaptaki bilgiler sadece hekimler için kayna olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Bu ürünün içeriği ve kullanımı, bütün ya da kısmi olarak, ADA Basın Yayın ile alıcı arasında herhangi bir şekilde hekim-hasta ilişkisi oluşturmaz. B kitap en güncel tıbbi gelişmeleri yansıttığı iddiasında değildir ve ADA Basın Yayın bu kitaptaki bilgilerin doğruluğu, eksiksizliği ve yeterliliğine dair herhangi bir iddia, söz ve garanti sunmaz. ADA Basın Yayın ve birlikte çalıştığı şirketler, yazarlar, katılımcılar, partnerler ve sponsorlar kitaptaki bilgilere dayalı olarak veya olmayarak yapılan bütün hareketlerden doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir. İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacı 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 dayanarak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.



NÖROMİYELİTİS OPTİKA

Burcu Altunrende
Gülşen Akman Demir

Nöromiyelitis optika (NMO), optik sinirlerin ve omuriliğin ön planda tutulduğu santral sinir sisteminin (SSS) nadir görülen, otoimmün inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır. NMO'nun klasik tanımı olan, eşzamanlı veya birkaç hafta arayla görülebilen, ağır akut transvers miyelit ve optik nörit tablosu ilk kez 1894 yılında Gault ve Devic tarafından tanımlanmıştır (Devic, 1894; Gault, 1894). Monofazik olduğu düşünülen bu hastalığın ilk kez 1996 yılında yineleyici seyir gösterebileceği dile getirilmiş böylelikle NMO'nun iki alt tipinin (monofazik, yineleyici) olduğu fark edilmiştir (O' Rior-dan ve ark., 1994). NMO, yakın zamana kadar optik sinir ve omurilik tutulumunun görülmesi ve yineleyici formlarının olması nedeni ile MS'in bir varyantı olarak kabul edilmekte idi. Ancak 2004 yılında, NMO hastalarına özgü olan, aquaporin-4 (AQP4) adlı su kanalı moleküllerine karşı olduğu belirlenen, NMO IgG olarak adlandırılan antikorların keşfi ile, NMO'nun MS'ten farklı bir patofizyolojik durum olduğu kanıtlanmış ve aslında NMO'nun merkezi sinir sisteminin otoimmün bir kanalopatisi olduğu gösterilmiştir (Lennon ve ark., 2004; Lennon ve ark., 2005).

Devic hastalığı ya da Devic sendromu olarak da adlandırılan NMO, son 10 yıl içerisindeki gelişmeler ışığında artık nöromiyelitis optika spektrum hastalıkları (NMOSD) başlığı altında toplanan, NMO IgG pozitifliği ile ilişkili daha geniş bir hastalık spektrumunun içerisinde yer almaktadır *Tablo 1* (Wingerchuck ve ark., 2007).

Epidemiyoloji

NMO ile ilgili çok az sayıda epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda bildirilen NMO prevalansı 0.53/100.000 ile 4.4/100.000 arasında değişmektedir (Asgari ve ark., 2011; Siritho ve ark., 2011). NMO, MS'ten farklı olarak tüm etnik gruplarda ve iklim kuşaklarında görülmektedir. NMO'da hastalığın başlangıcı genellikle 40 yaş civarındadır ancak ilk atak erken çocukluktan yetmişli yaşlara kadar herhangi bir yaşta görülebilir. Hastalığın formlarına göre başlangıç yaşlarında değişkenlik görülür; monofazik formda ortalama başlangıç yaşı 27 iken, yineleyen formunun daha ileri yaşlarda (ortalama 43) belirme eğilimi gösterdiği bildirilir (Eraksoy ve Akman-Demir, 2010). Hastalık kadınlarda daha sık görülmektedir ve kadın erkek oranı 3:1 ile 10:1 arasında değişmektedir (Collongues ve ark., 2010, Nagaishi ve ark., 2011). Özellikle AQP4 antikor pozitifliğinin görüldüğü hastalarda kadın erkek oranının, MS'e göre çok daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir (Jarius ve ark., 2012b).

NMO olguları genellikle sporadiktir ancak ailevi NMO olgularının %3 oranında görüldüğü bildirilmektedir (Matiello ve ark., 2010). Bazı HLA'ların NMO'ya genetik yakınlıkla ilişkili olabileceği öne sürülmekte ancak bu bağlantıyı ortaya koyabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. NMO hastalığında HLA ilişkisinin MS'ten farklılık gösterdi-

Tablo 1. Nöromiyelitis optika spektrumu hastalıkları.

Nöromiyelitis optika
NMO IgG/anti-AQP4 seropozitifliği ile ilişkili sendromlar
- Sınırlı (monofokal) nöromiyelitis optika formları
- 'İdiopatik' tek veya yineleyen LETM
- Yineleyen veya eş zamanlı bilateral optik nörit
- Asya tipi optiko-spinal MS
- Sistemik ve otoimmün hastalıkla ilişkili optik nörit veya LETM
- Belirli beyin lezyonları (Hipotalamik, periventriküler, beyin sapı, korpus kallosum) ile ilişkili optik nörit veya LETM

NMO: nöromiyelitis optika; AQP4: aquaporin 4; LETM: uzunlamasına geniş transvers miyelit; MS: multipl skleroz.

ği düşünülmektedir. Japonya'da yapılan çalışmalarda klasik MS grubu, HLA DRB1*1501 aleli ile ilişkili iken (Ito ve ark., 1998; Furukawa ve ark., 2006; Wingerchuck ve ark., 2007b), optikospinal multipl skleroz (OSMS)/NMO'nun (benzer bir hastalık olarak) HLA-DPB1*0501 aleli ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Matsushita ve ark., 2009). Ayrıca hastalık seyri daha ağır olan, AQP4 antikoru pozitif olan OSMS/NMO hastalarında HLA-DPB1*0501 aleli, AQP4 antikoru negatif olan olgulara göre belirgin olarak yüksek oranda görülmektedir (Verkman, 2009). Gelecekte NMO ve HLA arasındaki ilişkinin aydınlatılması ile immün hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılması mümkün olabilir.

Literatürde NMO ve gebelik arasındaki ilişkiyi gösteren sistematik bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bazı kadınların, MS'e benzer olarak postpartum dönemde ilk ataklarını geçirdikleri bilinmektedir ama genel olarak kadınların yarısında hastalık başlangıcı çocuk doğurma dönemi tamandıktan sonra olmaktadır. AQP4 antikoru pozitif olan hastalarda postpartum 6 ay içerisinde atak riskinin 3-4 kat arttığı bildirilmektedir (Kim ve ark., 2012).

Klinik Bulgular ve Klinik Seyir

Hastaların 1/3'ünde hastalık başlangıcından bir kaç hafta önce geçirilen bir üst solunum yolu enfeksiyonu, grip ya da gastroenterit öyküsü mevcuttur. Akciğer tüberkülozu ve suçiçeği hastalık öncesinde en sık karşılaşılan enfeksiyonlardır ve bazen grip ve kabakulak aşularının ardından da hastalık gelişebilir.

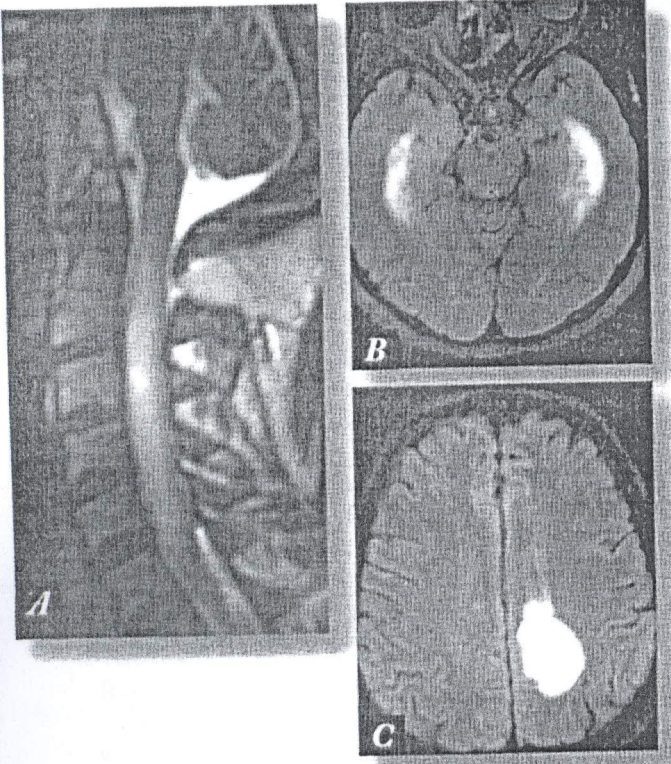
NMO'da görülen klinik tablo genellikle saatler ve günler içerisinde yerleşen, ağır optik nörit (ON) ve transvers miyelit (TM) atakları ile karakterizedir. Başka türlü nörolojik atakların olması beklenmez; ancak beyin sapı bulgularıyla, ısrarlı bulantı, kusma veya hıçkırıkla başvuran olgular da vardır. Gerek TM gerekse ON atakları ağır sekel bırakma eğilimindedir. Bu bulguların öncesinde başağrısı, bulantı, uyuklama, ateş ve miyalji tabloya eşlik edebilir.

NMO'da eşzamanlı iki yanlı ON ve TM tablosunun olduğu monofazik form %10 hastada görülmektedir ve bu formda kadın ve erkekler eşit oranda etkilenmektedir (Wingerchuck ve ark., 1999). Sekonder progresif bir seyir çok nadiren (%2) görülmektedir (Wingerchuck ve ark., 1999; Ghezzi ve ark., 2004). Genellikle %80-90 oranında yineleyici seyir görülmektedir ve bu grupta daha geç başlangıç yaşı ile kadınlar daha fazla etkilenmektedir (Wingerchuck ve ark., 1999). ON ve TM atakları eşzamanlı olabileceği gibi genellikle ardı sıra olarak da gözlenebilir. Ataklar arasındaki süre yıllar ya da dekatlar alabilir (Wingerchuck ve ark., 1999; Wingerchuck ve ark., 2006; Wingerchuck, 2007). NMO IgG pozitifliği de genellikle hastalığın yineleyici bir seyir göstereceğini düşündürür.

Optik nörit, optik sinir ve kiazmanın etkilenen bölgesine göre tek yanlı ya da iki yanlı (eşzamanlı veya çok yakın zaman dilimi içerisinde olmak üzere) olarak görülebilir. Hastalarda göz arkasında ağrı ile birlikte görme kaybı olur. NMO'da fokal arteriyel daralma ve peripapiller vasküler yapılarında inceltme gibi retinal vasküler anormallikler bildirilmiştir (Green ve Cree, 2009). Yapılan bir çalışmada da, NMO hastalarında optik koherans tomografi ile ölçülen retinal lif tabakasının kalınlığı MS hastalarına göre daha ince bulunmuştur ve yineleyen ataklarla da retinal lif tabakasının giderek incelendiği gösterilmiştir (Nakamura ve ark., 2010).

Transvers miyelit ise, tipik olarak servikal ve dorsal omurilik segmentlerini etkiler. Genellikle üç veya daha fazla vertebral segmenti etkileyen uzun geniş transvers miyelit (longitudinal ekstensiv transvers miyelit-LETM) tablosu görülmektedir *Şekil 1A*. Servikal bölgeyi tutan ve beyin sapına uzanım gösteren daha sınırlı TM tablolarında ise NMO hastaları için tipik olduğu ifade edilen solunum yetmezliği ve/veya hıçkırık ve bulantı görülebilir. NMO hastaları genellikle tetrapleji ve parapleji, simetrik duysal tutulum, sfinkter işlev bozukluğu, ağrı ve paroksizmal tonik spasmların görüldüğü komplet TM ile başvurulur.

NMO'da ON ve TM genellikle bir MS atağına göre daha ağır olabilir ve nörolojik tabloda spontan düzelme çok nadir-



Şekil 1. NMO hastalarında görülebilen MR bulguları. A. Servikal MR'da uzamına yayılan geniş omurilik lezyonu (LETM) görülüyor. B. ve C. Kranyal MR'da MS için atipik lezyonlar görülüyor. (Gülşen Akman-Demir'in kişisel arşivinden).

dir ya da hiç görülmez. NMO'da yorgunluk ve ağrı sık olarak görülür ve ağrı MS'tekine göre daha geniş vücut alanlarını etkiler. Bu bulgular hastanın yaşam kalitesini belirgin olarak düşürmektedir (Kanamori ve ark., 2011).

NMO IgG testinin kullanımı ile NMO hastalarında santal sinir sisteminde optik sinir ve omurilik dışında da lezyonların saptandığı olgular fark edilmiştir. NMO IgG pozitifliği olan NMO vakalarında son dönemlerde posterior reversibil ensefalopati (Blanc ve ark., 2008), hipotalamik işlev bozukluğu (Wingerchuck ve ark., 1999; Wingerchuck ve ark., 2006; Iorio ve ark., 2011) ve kognitif işlev bozukluğu (Wingerchuck ve ark., 2007b) görüldüğü bildirilmiştir.

175 hastayı içeren ve seropozitif ve seronegatif olguların hastalık paternlerinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada 2 grup arasında atak şiddeti ve klinik prezantasyon açısından farklılık olduğu bildirilmiştir (Jarius ve ark., 2012b). Seropozitif olgularda, akut ON atağı sırasında, görme keskinliği < 0.1 olan vakaların ve miyelit ataklarında motor semptomların daha sık olduğu, dolayısı ile bu hastaların atak şiddetlerinin ve seyrinin daha ağır olduğu bildirilmiştir (Jarius ve ark., 2012b). Seronegatif olgularda ise başlangıç semptomu olarak eş zamanlı ON ve miyelit, bilateral ON ve duysal semptomların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Jarius ve ark., 2012b). Ayrıca bu çalışmada, başlangıçta motor

semptomların olması, hastalık seyrinde erken tetraparezi gelişmesi, ilk yıl içerisinde birden fazla miyelit atağının olması kötü prognostik belirteçler olarak bildirilmiştir (Jarius ve ark., 2012b). Ayrıca bir başka çalışmada, izole optik nörit veya miyeliti olan olgularda AQP4 antikör pozitifliğinin ilk bir yıl içerisinde NMO'ya dönüşüm riskini arttırdığı bildirilmiştir (Jarius ve ark., 2012b). Bizim kendi klinik gözlemlerimiz de seropozitif olguların daha ağır seyrettiği ve daha yüksek özürlülük gösterdiği yönündedir (Akman-Demir ve ark., 2011).

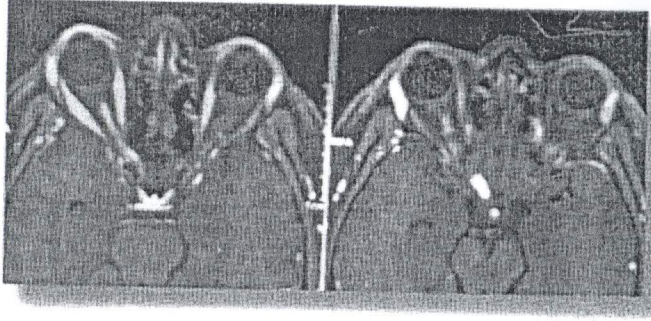
Tanıda Kullanılan Yöntemler

Beyin ve spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri, BOS incelemesi ve serolojik testler NMO tanısını desteklemek için klinik pratikte kullanılmaktadır.

MRG Bulguları

NMO tanı kriterlerinde yer alan iki madde, beyin ve spinal MRG'de gözlenen bulgulara dayanmaktadır. Bunlardan birincisi beyin MRG incelemesinin çoğu hastada normal olması ya da sadece nonspesifik veya MS kriterlerini doldurmeyen ak madde lezyonlarının olmasıdır *Şekil 1B* ve *C*. NMO'da genel olarak yaklaşık %60 hastada nonspesifik ak madde lezyonları zaman içerisinde gelişebilir ve hastaların yaklaşık %10'unda ak madde lezyonları MS'in radyolojik kriterlerini karşılar nitelikte olabilir (Pittock ve ark., 2006). Dolayısı ile beyin MRG'si NMO tanısını dışlamamaktadır. Yine de kranyal MRG'nin normal olması NMO tanısını destekleyen bir bulgudur.

Kraniyal MR'da periventriküler bölgelerde görülen lezyonlar genellikle klinik olarak sessizdir ve çoğu non-spesifiktir (Pittock ve ark., 2006). MS'da korpus kalozuma dik yerleşen ovoid lezyonlar görülürken NMO'da akut dönemde ödemi de olabilen korpus kalozum eksenini takip eden lineer lezyonlar görülmektedir (Nakamura ve ark., 2009). Sinnerker ve ark. tarafından yapılan, 7-Tesla MRG kullanılarak gri ve ak madde patolojisinin değerlendirildiği bir çalışmada, NMOSD'da MS'e göre belirgin olarak kortikal gri madde ve ak madde lezyonlarında farklılık olduğu gösterilmiştir (Sinnerker ve ark., 2012). %10 hastada da hipotalamik, talamik ve diensefalik lezyonlar görülmektedir (Pittock ve ark., 2006). Ayrıca hipotalamus, 4. ventrikül çevresi veya periakvaduktal beyinsapı bölgesi gibi AQP4'ten zengin olan bölgelerde görülen lezyonlar NMO hastaları için spesifiktir ve bazen lezyonlar serebral ak madde ve serebelluma doğru da yayılım gösterirler (Pittock ve ark., 2006). NMO'da daha nadiren görülen diğer beyin anormallikleri de tek büyük tümefaktif parenkimal ve kalozal lezyonlar, radial hemisferik lezyonlar, spinal korda uzanan çizgisel beyinsapı lezyonları ve posterior reversibil ensefalopati sendromuna (PRES) benzer lezyonlardır (Pittock ve ark., 2006). Akut dönemde büyük lezyonlar ödemli görünebilir, bulutsu bir biçimde kontrast tutabilirler ve difüzyon kısıtlılığı gösterebilirler. Kronik dönemde, bu lezyonlar küçülür ve bazen kaybolabilir.



Şekil 2. Optik sinirde uzun bir segmentte kiazmaya kadar uzanan kontrast tutulumu ile giden optik nörit görünümü (Gülşen Akman-Demir'in kişisel arşivinden).

NMO'da MRG bulgularında, etkilenen optik sinir ve spinal kordun şiş ve ödemli olduğu ve kan beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulduğu görülmektedir. Optik sinir ve kiazmada kontrast tutulumu gözlenebilir Şekil 2. MS'te spinal kord lezyonu (1-1,5 vertebra segmentini aşmayan uzunlukta) kısa ve periferde yerleşirken, NMO'da 3 ya da daha fazla vertebra segmentini aşan ve tipik olarak santralde yerleşen lezyonlar gözlenir Şekil 1A. Lezyonlarda görülen heterojen T2 sinyali kavitasyon ve nekrozun varlığını düşündürür ve zamanla yerini devam eden T2 sinyal artışına ve/veya kord atrofisine bırakır. Klinik olarak bir miyelit atağı varlığında akut dönemde spinal görüntülemenin yapılması önemlidir çünkü bu uzamına geniş lezyonlar zaman içerisinde küçük, birliktelik göstermeyen lezyonlara dönüşebilir (bu aşamada kronik MS lezyonlarından ayırt etmek çok zorlaşır), ya da lezyonlar tamamen kaybolabilir.

Beyin Omurilik Sıvısı

NMO'da BOS bulguları da MS'e göre farklılık gösterir; MS hastalarında milimetreküp'te hücre sayısı 50'nin altındadır (sıklıkla 20'nin altındadır) ve sadece mononükleer hücreler bulunur, protein normal veya hafif artmıştır ve hastaların %90'ından fazlasında intratekal IgG sentezini kanıtlayan oligoklonal IgG bantları bulunur. Buna karşın NMO hastalarında, özellikle ciddi miyelit ataklarında BOS'daki inflamasyon belirgin olabilir ve hücre sayısı 50'nin üzerinde bulunabilir ve polimorf nüveli lökositler görülebilir, protein artmış olabilir (100-500 mg/dL); ancak, oligoklonal bant pozitifliği olguların yaklaşık %20-30'unda görülür ve geçici olabilir.

NMO IgG (Anti-AQP4 Antikoru) ve Diğer Otoantikolar

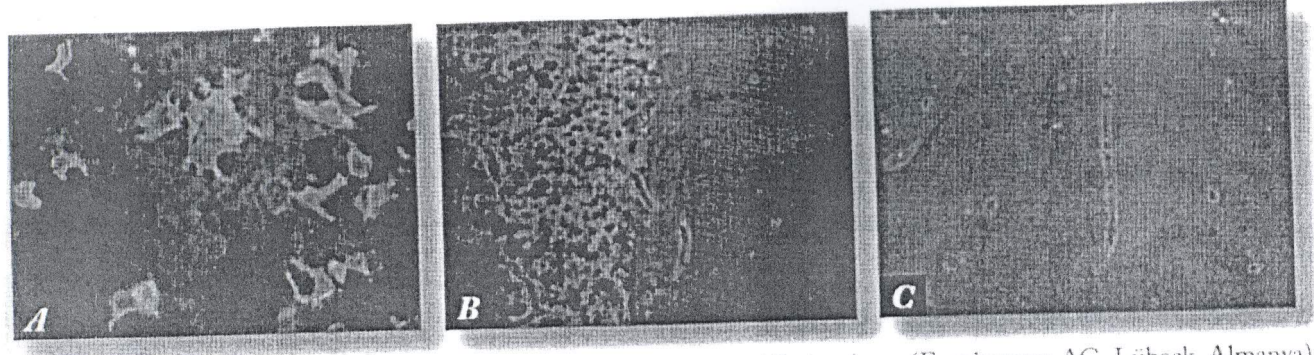
2004 yılında, Lennon ve ark., fare beyininde indirekt immünfloresans ile damar çeperlerine ve pial yüzeylere karakteristik bir doku bağlanma paterni gösteren spesifik bir antikor tanımlamışlar ve bunu NMO IgG olarak adlandırmışlardır (Lennon ve ark., 2004). NMO IgG, NMO hastalarında ve NMO'nun sınırlı formlarında (sadece LETM gibi) saptanırken, klasik MS hastalarında gösterilememiştir (Lennon ve ark., 2004). Bir yıl sonra NMO IgG antikorusunun hedef antijeninin SSS'deki su kanalı molekülü olan AQP4 olduğu gösterilmiştir (Lennon ve ark., 2005).

Bu iki yönlü çalışan kanal, Ranvier nodlarına komşu paranodal bölgelerde, sinapslarda ve kan beyin bariyeri gibi su, glutamat ve potasyum transportu için önemli olan bölgelerde astrositik ayaklarda yüksek oranda eksprese edilmektedir. AQP4'ün SSS'de yoğun bir şekilde bulunduğu alanlar spinal kordda gri madde, periventriküler alanlar ve periaquaduktal alanlardır (Lennon ve ark., 2005). Ayrıca, supraoptik nükleus gibi osmosensörel alanlarda da bulunmaktadır. AQP4, SSS atrositleri dışında böbrekte, havayollarında, midede parietal hücrelerde, kolonda ve iskelet kaslarında da bulunmaktadır.

Anti-AQP4 antikoru farklı yöntemlerle bakılabilmektedir. Bunlar; fare beyininde indirekt immünfloresans (sensitivitesi %73), immünopresipitasyon (sensitivitesi %33-76 arası), AQP4 transfekte hücre bazlı yöntemler (sensitivitesi yaklaşık %80) ile ELISA (sensitivitesi %60) ve kantitatif flow sitometri yöntemi (sensitivitesi %77) ile fikse hücrelerle hücre bağlanma (sensitivitesi %73) yöntemleridir (Takahashi ve ark., 2006; Waters ve ark., 2008; McKeon ve ark., 2009). Bunlardan sensitivitesi en yüksek olan hücre bazlı yöntem, AQP4 ile transfekte edilmiş HEK293 hücrelere serumda bulunan IgG'nin bağlanması esasına dayanır; kantitatif veya semi-kantitatif olarak uygulanabilir Şekil 3A. Yaygın olarak kullanılan indirekt immünfloresans yöntemi de damar çeperi ve pial yüzeylerde hasta serumunda yer alan IgG'nin bağlandığını gösterilmesi esasına dayanır Şekil 3B ve C; bu da kantitatif veya semi-kantitatif olarak uygulanabilen bir yöntemdir.

Anti-AQP4 antikoru serumda BOS'un 500 katı kadar daha yoğun bulunur, bu da bu antikoru periferde oluştuğunu ve sonra SSS'ne geçtiğini düşündürmektedir. Bununla beraber, anti-AQP4 antikorusunu sentezleyen plazma hücreleri BOS'ta gösterilmiştir. Anti-AQP4 antikorusunun tekrarlayan NMOSD'da yüksek spesifite (%91) gösterdiği ve sensitivitesinin %73 olduğu bildirilmiştir (Lennon ve ark., 2005). Takip eden çalışmalarda da bu yöntemin spesifitesinin çok iyi olduğu (%91) ancak düşük sensitivitesi (%58) olduğu bildirilmiştir (Waters ve ark., 2008; McKeon ve ark., 2009). Biz de izlediğimiz hastalar arasında AQP4 antikor pozitifliğinin %50-60 civarında bulunduğunu, ancak MS ve diğer inflamatuvar nörolojik hastalıklarda ve sağlıklı kontrollerde hiç bulunmadığını gösterdik (Akman-Demir ve ark., 2008). Ayrıca yaptığımız diğer bir çalışmada bu paternin pozitif olduğu olguların klinik olarak daha ağır seyrettiği gösterildi (Akman-Demir ve ark., 2011). NMO hastalarında akut ataklarda masif astrolizisi işaret eden, glial fibriler asidik protein (GFAP) düzeyleri MS hastaları ile karşılaştırıldığında, BOS'da belirgin olarak yüksek bulunmuştur ve bu nedenle anti-AQP4 antikoru negatif saptanan NMO hastalarında tanıya yol gösterici olan bir belirteç olabileceği öne sürülmektedir (Takano ve ark., 2010). Ancak bu henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Erken dönemde NMO'nun MS'ten ayırt edilmesi önem taşımaktadır çünkü bu iki hastalığın tedavi ve prognozu farklılık göstermektedir. Ayrıca MS tedavisinde kullanılan interferon-B tedavisinin, natalizumab ve fingolimodun NMO'yu kötüleştirdiği bildirilmektedir (Shimizu ve ark., 2010; Barnett ve ark., 2011; Barnett ve Sutton, 2012). O nedenle yeni ça-



Şekil 3. Anti-aquaporin4 antikorunu için indirekt immunfloresans yöntemi ile inceleme (Euroimmun AG, Lübeck, Almanya). A. Aquaporin-4 ile transfekte hücrelere hasta serumundaki IgG'nin bağlandığı görülüyor, B. Maymun serebellum kesitinde lamar kesitlerine hasta serumundaki IgG'nin bağlandığı görülüyor C. Maymun serebrum kesitinde damar kesitlerine hasta serumundaki IgG'nin bağlandığı görülüyor (Gülşen Akman-Demir'in kişisel arşivinden).

ışmaların ana hedefi NMO-IgG analizinin sensitivitesinin artırılması ve seronegatif hastalarda olası yeni antikorların ortaya konmasıdır.

Eşlik Eden Diğer Otoantikorlar

MS'ten farklı olarak, NMO ve NMOSD'da sıklıkla görülen klinik ve serolojik olarak otoimmünitenin bu hastalıklara eşlik etmesidir. Birliktelik gösteren otoimmün hastalıklar ve otoantikorlar NMO hastalarında siktir ve organa özgü olmayan sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu gibi hastalıklar (Pittock ve ark., 2008) veya otoimmün tiroidit, tip 1 diyabet, çölyak hastalığı ve miyastenia gravis (MG) gibi (McKeon ve ark., 2009b; Leite ve ark., 2012) organ spesifik hastalıklar eşlik edebilmektedir. Antinükleer antikorlar (ANA, Anti ds DNA, ENA) en sık eşlik eden organa özgü olmayan otoantikorlardır (Pittock ve ark., 2008). Yapılan bir çalışmada Sjögren hastalığı ve SLE otoantikorlarının NMOSD'da %47 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Ancak Sjögren ve SLE'si olan hastalarda, NMO'yu düşündürülen klinik bulguların yokluğunda NMO IgG saptanamamıştır. Diğer organ spesifik otoantikorlar tiroid peroksidaz ve tiroglobuline karşı antikorlardır. Çölyak hastalığı ile ilişkili antikorlar ve antifosfolipid antikorlarının da NMOSD'da görüldüğü bildirilmiştir (Jarius ve ark., 2008).

NMO'ya eşlik eden miyastenia gravis de beklenenden daha fazla görülebilmektedir (Leite ve ark., 2012, Jarius ve ark., 2012b). Mayo Klinik araştırmacılarının belirttiğine göre NMO ve bağ doku hastalıkları birliktelik gösterebilen otoimmün hastalıklar olarak kabul edilmektedir ve bu hastalıkların varlığında ayrıca klinik olarak NMO düşündürülen bulgular varsa mutlaka NMO IgG bakılmalıdır ve özellikle NMO IgG pozitif olan vakalarda NMO tanısından uzaklaşmamalıdır; çünkü bu antikorun varlığı yukarıda belirtilen sistemik hastalıklarda nörolojik tutulum yokluğunda gösterilmemiştir (Wingerchuck ve Weinshenker, 2012). Bu vakaların lupus miyeliti ya da Sjögren miyeliti olarak kabul edilmek yerine eşlik eden otoimmün hastalığı olan NMO olarak kabul edilmesi önerilmektedir.

Tanı Kriterleri

1999 yılında A.B.D'de Mayo Klinik'ten bir grup tarafından NMO tanısında kullanılacak bazı kriterler önerilmiş (Wingerchuck ve ark., 1999), daha sonra, 2006 yılında aynı grup bu tanı kriterlerini biraz daha geliştirmiştir (Wingerchuck ve ark., 2006). Bu son yayınlanan kriterlere göre, hastada mutlaka optik nörit ve transvers miyelit bulunması, bunun yanı sıra

Tablo 2. 2006 yılında yayınlanmış olan NMO tanı kriterleri (Wingerchuck ve ark., 2006).

Her hastada bulunması zorunlu olan mutlak kriterler:

1. Optik nörit
2. Transvers miyelit ve

Aşağıdakilerden ikisinin varlığıdır:

1. Üç spinal segmenti aşan geniş spinal lezyon
2. Beyin MRG incelemesinin MS için atipik olması
3. NMO IgG pozitifliği

Tablo 3. Ulusal Multipl Skleroz Cemiyetinin önerdiği NMO tanı kriterleri (NMSS Kriterleri, 2008).

1. Optik nörit,
 2. Transvers miyelit (Akut miyelit atağı sırasında MRG'de T2 hiperintens >3 vertebra segmenti ve T1 hipointens lezyon varlığı).
- Sarkoidoz, vaskülit veya SLE (klinik olarak belirgin), Sjögren hastalığı veya durumu açıklayan başka bir tanının olmamasıdır.

Minör Kriterler (Aşağıdaki 2 destekleyici kriterden en az birinin olması):

1. En son yapılan beyin MRG incelemesi normal veya MS tanı kriterlerini doldurmayan beyin MRG bulguları (Mc Donald mekanda yayılım kriteri) olmalı
2. Anti-AQP4 antikoru/ NMO-IgG seropozitivitesidir.

aşağıdakilerden ikisinin varlığı gereklidir: 3 spinal segmenti aşan geniş spinal lezyon, beyin MRG incelemesinin MS için atipik olması, NMO IgG pozitifliği *Tablo 2.*

Yeni revize edilen bu kriterler dışında Ulusal Multipl Skleroz Cemiyetinin (NMSS Kriterleri, 2008) bildirdiği kriterler de mevcuttur *Tablo 3.* Buna göre de hastalarda mutlaka optik nörit ve transvers miyelit bulunmalı; akut miyelit atağı sırasında MRG'de T2 hiperintens >3 vertebra segmenti ve T1 hipointens lezyon varlığı destekleyici kabul edilmektedir. Hastalarda sarkoidoz, vaskülit veya SLE, Sjögren hastalığı veya durumu açıklayan başka bir tanının olmaması önerilmektedir. Minor kriterler olan, beyin MRG incelemesinin normal veya MS tanı kriterlerini doldurmayan bulgular göstermesi ve anti-AQP4 antikoru/ NMO-IgG seropozitivitesi kriterlerinden en az birinin olmasıdır.

NMO İmmünolojisi ve İmmünopatogenez

In vitro çalışmalar, normal fare beyinde NMO IgG'nin selektif olarak astrositik ayaklardaki AQP4'e bağlandığını göstermektedir (Manley ve ark., 2004). AQP4 'knockout' fareler ve AQP4-transfekte hücre serileri de AQP4'ün NMO IgG'nin hedefi olduğunu desteklemektedir (Manley ve ark., 2004). Son dönemde yapılan *in vitro* çalışmalar, NMO IgG'nin AQP4'e bağlanması ile birden fazla patojenik mekanizmayı başlattığını göstermiştir *Şekil 4.*

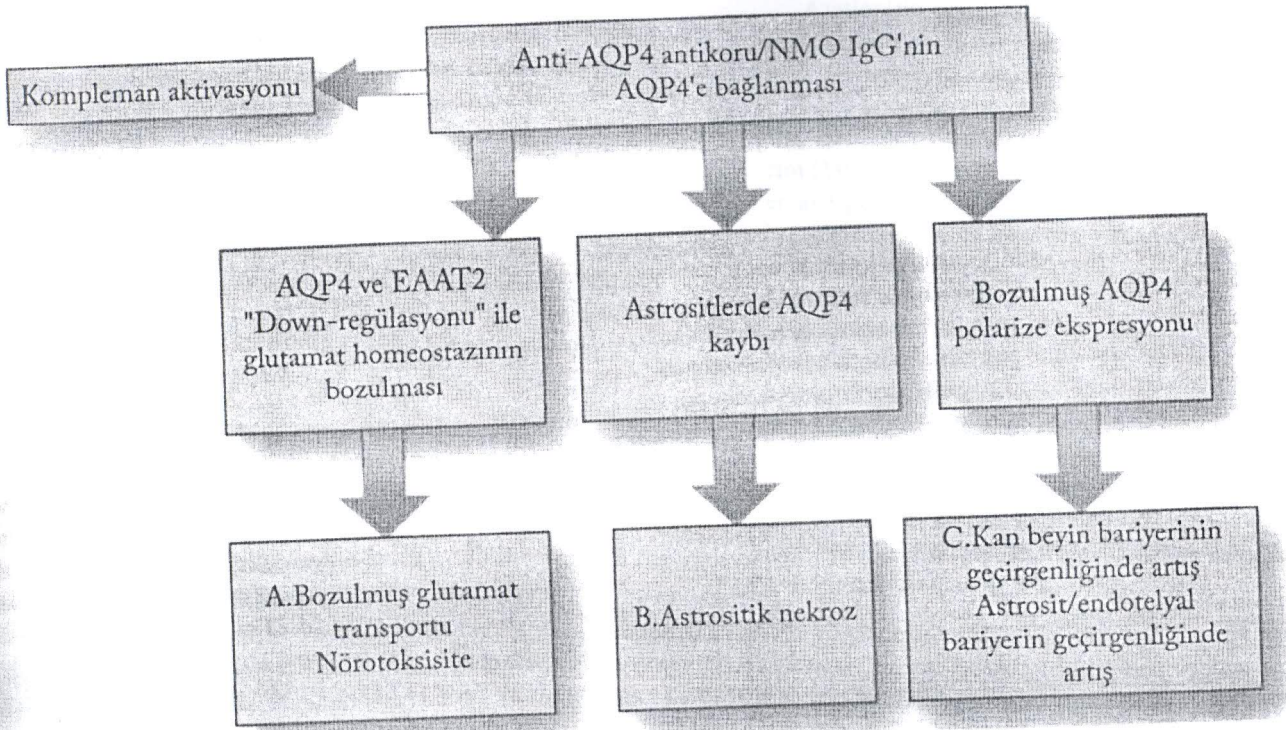
Bunlardan biri kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin artmasıdır. Astrositlere bağlanan NMO IgG'nin AQP4 polarize ekspresyonunu bozarak astrosit/endotelial bariyerin geçirgenliğini artırdığı bildirilmiştir (Bhat ve Steinman, 2009). Bir başka çalışmada, NMO IgG'nin AQP4 eksprese eden hücrelerle kompleman varlığında bağlanması ile klasik kompleman kaskadının aktive olduğu ve membran hasarına yol açtığı bildirilmiştir (Bhat ve Steinman, 2009). Buna AQP4'ün 'down-regülasyonu' ile birlikte yine su ve glutamat

homeostazında rol alan glutamat transporter eksitator amino asid transporter 2'nin (EAAT-2) 'down-regülasyonu' eşlik eder ve böylece glutamat transportu bozulur (Bhat ve Steinman, 2009). Kinoshita ve ark. anti-AQP4 antikoru pozitif hasta serumunun, *in vitro* olarak fare astrositlerinde nekroza yol açtığını bildirmişlerdir (Kinoshita ve ark., 2009b). NMO hastalarının serumları ile yürütülen immünohistokimyasal çalışmalarda, astrositlerde insan IgG ve C5b-9 ile pozitif boyanma olduğu görülmüştür. Anti-AQP4 antikorumlarının sitotoksitesi ancak kompleman varlığında gözlenmektedir ve bu sitotoksitenin NMO gelişiminde ana mekanizma olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, doğal öldürücü hücrelerin ('natural killer' (NK)) varlığında antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksite de görülmüştür.

NMO gelişiminde patojenik olduğu kabul edilen Anti-AQP4 antikoru/NMO IgG'nin kompleman varlığında astrosit hasarına yol açtığı, SSS'de inflamasyona ve demiyelinizasyona yol açtığı öne sürülmektedir.

Anti-AQP4 antikoru/NMO IgG etkisinin neden sadece SSS'ne sınırlı olduğu ve neden periferik organlarda görülmediği henüz bilinmemektedir. Bunun antijen (AQP4) yoğunluğundaki farklılıklar ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Ancak yapılan bir çalışmada, iki ayrı AQP4 isoformunun doku dağılımındaki farklılığına bağlı olabileceği de öne sürülmektedir (Lucchinetti ve ark., 2002). Ayrıca periferde dolaşan Anti-AQP4 antikoru/NMO IgG'nin nasıl SSS'ye girdiği de bilinmemektedir. NMO hayvan modellerinde NMO IgG'nin patojenik olabilmesi için önce inflamasyonla kan beyin bariyerinin yıkılması gerekmektedir (Saadoun ve ark., 2010)

Diğer öne sürülen immün mekanizmalar içerisinde, T hücrelerinin de rol oynayabileceği öne sürülmektedir. NMO'da AQP4 antikorumları, IgG grubunun bir alt tipi olan IgG1 tipindedir ve T hücrelerinin yardımını gerektirir. Varin-Doyer ve ark. AQP4 proteinine karşı T hücre reaktivitesini çalışmışlardır ve NMO patogenezinde adaptif humoral



Şekil 4. Anti-AQP4 antikorü/NMO IgG'nin AQP4'e bağlanması ile görülen nöropatojenik değişiklikler; A.Bozulmuş glutamat transportu, B.Astrositik nekroz C.Kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış (Asgari ve ark., 2011).

ve hücrel immün yanıtta AQP4 spesifik T hücrelerinin potansiyel rolü olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, bu yazarların gözlemlerine göre, SSS otoimmünesinin gelişiminde barsak florası ile Th17 polarizasyonu arasında bir bağlantı olduğu ve moleküler taklitin rol oynayabileceği öne sürülmektedir (Varrin-Doyer ve ark., 2012). Ayrıca bu hücrelerin, NMO'da BOS'da görülen nötrofiller ile uyumlu olarak Th17 polarizasyonu gösterdiğini bildirmişlerdir (Varrin-Doyer ve ark., 2012). IL-17, nötrofil toplanmasını uyarmaktadır. Bununla bağlantılı olarak, Interferon beta tedavisinin NMO'da etkisiz olmasının nedeninin interferonların Th 17 cevabını iyi kontrol edememesi ile ilgili olabileceği öne sürülmektedir. Hem MS hem de NMO tedavisinde kullanılan Rituximab tedavisinin ise sadece antikor düzeylerini etkileyerek değil sekonder olarak T hücre cevabını etkileyerek her iki hastalıkta etkin olduğu öne sürülmektedir. NMO'da T hücre reaktivitesinin gündeme gelmesi ile önümüzdeki yıllarda antijen spesifik terapilerin de gündeme geleceği düşünülmektedir.

Ayrıca, NMO patogenezinde plazmablastların bir alt grubu olan interlökin-6 (IL-6) bağımlı B hücreler de rol oynamaktadır. NMO atağı sırasında plazmablastların çoğaldığı görülmüştür ve IL-6 yaşam sürelerini ve AQP4 antikor sekresyonlarını artırmaktadır (Chihara ve ark., 2011). IL-6 blokajı ile plazmablastların yaşamı kısalmıştır. Tocilizumab, IL-6 reseptörüne karşı bir humanize monoklonal antikordur ve IL-6 blokajına yol açar. Tocilizumabın NMO tedavisinde potansiyel bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.

NMO lezyonlarının histopatolojisi, hem gri hem de ak maddede görülen inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve ciddi nekroz ile karakterizedir. Damar cidarları kalındır ve hyalinizasyon gözlenir. Aktif lezyonlarda, ödem, lökositik infiltrasyon belirgindir ve hem polimorf (eozinofil, nötrofil) hem de mononükleer hücreler (makrofaj, lenfosit ve plazma hücreleri) görülür. İmmün kompleksler (IgG, IgM ve kompleman komponentleri) kan damarlarının etrafında gözlenir ve bunların lokalizasyonu AQP4'ün eksprese olduğu bölgelerle uyum göstermektedir (Roemer ve ark., 2007; Irvine ve Blakemore, 2008). Belirgin olarak AQP4, GFAP ve EAAT2 kaybı görülür ve demiyelinizasyona neden olurlar (Hinson ve ark., 2008; Bhat ve ark., 2009). Bozulmuş su transportu ödeme yol açar ve komşu miyelin dokusunda vakuolizasyon gözlenir. Kronik NMO lezyonları ise astrogliozis, kavitasyon ve atrofi ile karakterizedir (Misu ve ark., 2007). NMO lezyonlarında remiyelinizasyon MS'e göre daha nadirdir.

NMO patolojisindeki bazı unsurlar hayvan modellerinde de gözlenmiştir. Deneysel otoimmün ensefalomyelitte inflamatuvar yanıt nedeniyle zaten bozulmuş olan kan beyin bariyerinin varlığında, AQP4 pozitif NMO hastalarından alınan purifiye IgG, farelere IV veya intraperitoneal olarak verildiğinde veya NMO IgG ve insan komplemanları fare beyinlerine direkt enjekte edildiğinde NMO patolojisindeki bazı bulgular elde edilmiştir (Warabi ve ark., 2007; Bradl ve ark., 2009; Bennett ve ark., 2009; Kinoshita ve ark., 2009a). Bütün bunlara rağmen insanda hastalığı başlatan etmenin ne olduğu henüz aydınlatılabilmemiş değildir.

Tedavi

NMO tedavisini üç ana başlık altında toplayabiliriz; akut atak tedavisi, atakların önlenmesi, bulguların tedavisi ve rehabilitasyon.

Akut Atak Tedavisi

NMO seyrinde ataklar ciddi özürülük bırakabileceği için bu atakların en erken ve agresif bir biçimde tedavi edilmesi önem arz etmektedir. Ataklarda 1gr/gün intravenöz metilprednizolon (IVMP) tedavisinin 5 gün süre ile başlanması, alınan cevaba göre tedavinin 7 ya da 10 güne uzatılması mümkündür. IVMP sonrasında oral prednizon (1mg/kg) ile 1 ay süresince devam edilmesi ve dozun azaltılarak 6-12 ay süre içerisinde tedavinin kesilmesi önerilir. IVMP tedavisi ile belirgin düzelme görülmeyen olgularda 2 hafta içerisinde yapılan 5-7 seans plazma değişimi ile yanıt alınabilir. Ciddi özürülük varsa ve IVMP tedavisine yanıt yoksa plazma değişiminin 2. hafta içerisinde yapılması uygundur (Wienshenker ve ark., 1999; Magana ve ark., 2011). NMO ataklarında IV steroid tedavisinin hızlı kesilmemesi gerektiği tekrar vurgulanması gereken bir konudur.

Atakların önlenmesi

NMO vaka sayısının azlığı, atakların ağır olması ve erken morbidite ve mortalite nedeni ile, NMO tedavisi için yürütülen randomize kontrollü çalışmalar yoktur ve deneyimler sınırlı sayıda vaka serilerine dayanmaktadır. Antikor aracılı mekanizmalar göz önünde tutulduğunda immünsüpresan tedaviler akla yatkın gibi görünmektedir. Tedavi edilmediği takdirde NMO'da atakla ilişkili özürülüğün çok hızlı bir şekilde yerleştiği düşünülürse klinik pratikte tedavinin erken başlanması önemlidir.

Genel prensip olarak kortikosteroidlerle hızlı ve uzun süreli bir remisyon sağlandıktan sonra uygun bir immünsüpresan ilaç seçimi yapılması ve bu ilaç etkinliğini kazanana kadar kortikosteroidlerin 3-6 ay daha devam edildikten sonra 6-12 ay içerisinde dozunun azaltılarak kesilmesi planlanabilir. MS hastalarında sık kullanılan uygulanan aksine NMO hastalarında asla kortikosteroid tedavi asla kısa bir IV kür şeklinde verilir aniden kesilmemelidir.

Azatiopirin gibi immünsüpresanlar dışında konvansiyonel MS ilaçlarının NMO'yu kötüleştirdiği bilinmektedir. Interferon B tedavisinin NMO'da etkin olmaması ve ciddi ataklara yol açması nedeni ile kullanımı kontrendikedir, ayrıca bu hastalarda antikor seviyelerinin sıklıkla yükseldiği görülmektedir (Warabi ve ark., 2007; Okamoto ve ark., 2008; Palace ve ark., 2010; Axtell ve ark., 2011). Natalizumab ve fingolimodun da hastalığı alevlendirdiği bildirilmiştir (Kleiter ve ark., 2012; Barnett ve ark., 2012; Min ve ark., 2012). Hatta RRMS olarak kabul edilen ve bu tedaviler başlandıktan sonra ciddi atakların görüldüğü hastalarda AQP4 antikorunun bakılması uygun olabilir. MS ve NMO ayırımının yapılamadığı durumlarda, görece güvenli bir immünomodülatör tedavi glatiramer kullanılabilir (Bergamaschi ve ark., 2003; Gartzon ve ark., 2007).

Azatiopirin uzun zamandan beri atakların önlenmesinde kullanılabilecek ilk ajandır. Klinik pratikte düşük dozda (25 veya 50 mg) başlanarak yavaş bir şekilde dozun artırılması ve 2.5- 3.0 mg/kg/gün olarak etkin doza çıkılması uygundur. İlaç etkinliğinin değerlendirilmesi, ortalama korpüsküler hacim (MCV) düzeyinin takibi ile yapılabilir ve başlangıca göre en az 5 puan artmış olması maksimum etkinliğin olduğunu bir göstergesidir. Yapılan bir çalışmada MCV değerlerinde yıllık atak oranlarında azalma olduğu görülmüştür (Costanzi ve ark., 2011). Ayrıca bu çalışmada azatiopirin ile yıllık atak oranlarında %76 oranında azalmaya yol açtığı bildirilmektedir (Costanzi ve ark., 2011). Azatiopirin etkinliğinin ortaya çıkması için geçen 4- 6 aylık süre içerisinde azatiopirin tedavisine ek olarak hastaya oral prednizon veya aylık IV metilprednizolon tedavisi de verilir. Gebelikte prednizolon güvenle kullanılabilir; çok zorunlu durumlarda azatiopirin altında da gebelik sürdürülebilir, ancak abortus riski nedeniyle ve olası teratojenite açısından fetus çok yakından izlenmelidir (Palace ve ark., 2012).

Mikofenolat mofetil, T ve B lenfositlerinin klonal ekspansiyonunu ve proliferasyonunu bloke eden immüno-supresif bir ajandır. Rutin olarak organ transplantasyonunda kullanılmaktadır ve giderek farklı otoimmün hastalıkların tedavisi için de kullanımı yaygınlaşmaktadır. NMO tedavisinde ise azatiopirini tolere edemeyen hastalarda kullanılabilecek bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. 24 hastalık bir seride, 2000mg/gün dozunun kullanılması ile atak oranlarının azaldığı, özürülükte düzelme olduğu veya aynı kaldığı görülmüştür (Jacob ve ark., 2009). İlacın ağızdan kullanılması, tolerabilitesi ve güvenilirliği önemli avantajlarıdır. Birinci trimesterde düşük ve konjenital malformasyon riski nedeni ile gebelikte kullanımı kontrendikedir.

Ritüksimab (RTX), anti-CD20 monoklonal antikorudur; hızlı ve selektif olarak B hücrelerinde azalmaya yol açar. NMO tedavisinde diğer ilaçlarla yanıt alınamayan olgularda yararlı olduğunu gösteren çeşitli vaka serileri mevcuttur (Cree ve ark., 2005; Jacob ve ark., 2008; Pellkofer ve ark., 2011; Bede ve ark., 2011). RTX kullanımında, romatoid artrit tedavisinde kullanılan protokol kullanılabilir (1gr IV 1. ve 14. Gün, 6 ayda bir tekrarı). CD19, CD27, AQP4 antikorlarının monitörizasyonu ve BAFF (B cell activating factor) düzeyleri ile tedavi etkinliği takip edilebilir, ancak bu düzeyler ile hastalık aktivitesi arasında belirgin bir korelasyon görülmemiştir. RTX, EFNS tedavi protokollerinde ilk basamak tedaviler arasında yer almakla birlikte, yüksek maliyeti nedeni ile kullanımı birçok ülkede kısıtlıdır. Ülkemizde de kullanımı bakanlık iznine tabiidir. Bu nedenle RTX en az 6 ay süre ile ilk basamak tedavileri kullanan ancak yanıt alınamayan olgularda kullanılabilir. B hücre baskılanmasının devamı için 6-12 aylık aralarla tekrarlayan infüzyonlara gerek duyulmaktadır. Ampirik 6 ayda bir tedavi tekrarı yerine kanda bakılan belirteçlerin düzeyine göre gerektiğinde yapılması esasının da uygun olabileceği öne sürülmektedir.

Mitoksantron güçlü bir immünsüpresandır ve refrakter vakalarda yeri olduğunu gösteren iki vaka serisi mevcuttur (Winstock- Guttman ve ark., 2006; Kim ve ark., 2011). Kar-

diak işlev bozukluğu ve tedavi ile ilişkili akut lösemi önemli yan etkileridir ve %0.2-0.8 hastada gelişebilmektedir. Yaşam boyu kümülatif dozu maksimum 140 mg/m² dir. Mitoksantron ardından azatiopirin, RTX veya mikofenolat mofetil ile komplikasyon görülmeden tedaviye devam edilebilir.

Siklofosfamid, hem T hücrelerinin hem de B hücrelerinin işlevlerini etkileyen immünosupresif bir ilaçtır. Bildirilen tedavi protokolleri değişkenlik göstermekle birlikte, siklofosfamidin 7-25 mg/kg dozunda aylık 6 ay süre ile verilmesi önerilmektedir. Her uygulamada beraberinde hemorajik sistit gelişimini önlemek için ürometiksian tedavisinin de verilmesi gerekmektedir.

Metotreksat, azatiopirini tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir. Azatiopirinden daha hızlı etki başlangıcı vardır, ancak etkin doz aralığı çok geniş olabilir. Folat takviyesi ile birlikte haftada bir verilen 15 mg'lık dozla (haftada bir 7.5 mg dozla başlanır ve haftalık 2.5 mg artırılır) tedavi sürdürülür, atak görülürse maksimum 25 mg'a kadar doz artırılabilir. Ancak gebelik planlandığında 3 ay önceden kesilmelidir. Erkeklerde de sperm sayısında azalma yapabilmektedir.

NMO'da IVIG tedavisinin etkinliği ile ilgili olgu sayıları az olan sınırlı sayıda vaka serisi mevcuttur (Bakker ve Metz, 2004; Okada ve ark., 2007; Magrener ve ark., 2012). Bu deneyimler doğrultusunda IVIG'in, hem akut atak tedavisinde hem de atak önleyici tedavi olarak güvenle kullanılabilir potansiyel bir ilaç olduğu bildirilmektedir (Wingerchuck, 2012). IVIG tedavisinin ne sıklıkta ve ne kadar süre ile uygulanacağına dair bir görüş birliği yoktur; ancak bizim kliniğimizde tek başına azatioprine yanıtız olgularda bakanlıktan ritüksimab için onay alınmadığında, IVIG tedavisi 0.4g/kg/gün 5 gün süre ile uygulandıktan sonra aylık IVIG dozları ile sürdürülmektedir. IVIG tedavisi diğer immünosupresif tedavilere oranla çok daha iyi bir güvenlik profiline sahiptir.

Siklosporin, takrolimus, uzun süreli oral steroidler veya aylık plazma değişimi diğer tedavi seçenekleri arasındadır. Heride kombinasyon tedavileri (RTX + metotreksat) ve indüksiyon tedavisi ardından idame tedavilerin (mitoksantron ardından azatiopirin/mikofenolat mofetil) kullanılması gündeme gelebilir.

Kök hücre tedavileri halen emekleme döneminindedir. Hematopoetik hücreler ve mezenkimal umbilikal kord hücreleri ile devam eden 3 çalışma mevcuttur. Bir vaka raporunda otolog hematopoetik kök hücre tedavisinin faydalı olmadığı bildirilmiştir (Matiello ve ark., 2011).

Humanize anti-CD20 monoklonal antikorlar, ofatumumab ve okrelizumab RTX'in alternatif formlarıdır ve RTX ile ilişkili infüzyon reaksiyonlarının ortadan kalkmasına yönelik olarak geliştirilmektedirler. Komplemana karşı geliştirilen bir monoklonal antikor olan ekulizumab ile yapılan çalışmanın olumlu sonuçları bildirilmiş (ANA 2012), ancak henüz yayınlanmamıştır. NMO tedavisinde immünojenik mekanizmalar göz önüne alındığında tedavide glutamat reseptörleri, Th17 blokajı, BAFFs ve Aquaporin gibi potansiyel hedefler mevcuttur (Tradtrantip ve ark., 2012).

Yineleyici NMO'da profilaktik tedavinin en erken dönemde başlanması ve uzun süre devam edilmesi önerilmektedir; ancak bu sürenin ne kadar olması gerektiği veya stabil olan vakalarda tedavinin ne zaman kesilebileceğine dair bir bilgi yoktur. Tek bir atığı olan ve NMO IgG pozitif olan ve atak riski yüksek olan vakalarda ataksız geçen en az beş yıllık süre ile immünosupresyonun yapılması önerilmektedir (Weinshenker ve ark., 2006).

Klinik olarak MS ve NMOSD ayırımının mümkün olmadığı, AQP-4 antikoru negatif olan ve tekrarlayan atakları olan hasta grubunda, tedavide her iki hastalık için etkin olacak azatiopirin ve metotreksat gibi ilaçların veya NMO'yu kötüleştirmediği düşünülen glatiramer asetatın kullanılması uygundur.

Semptomların düzeltilmesi ve rehabilitasyon

Hastaların izlenmesinde destekleyici tedavi önem taşımaktadır çünkü bu hastalarda derin ven trombozu, akciğer embolisi, idrar yolu enfeksiyonu, dekübit ülserleri ve kontraktürler gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. NMO'da nöropatik ağrı MS'te olduğundan daha ciddi olabilir ve konvansiyonel tedavilere (trisiklik antidepresan, gabapentin, pregabalin) yanıt vermeyebilir. Atakla birlikte başlayıp yıllarca sürebilir. Ağrı, kasılma, yorgunluk, mesane ve barsak işlev bozukluğu uygun ajanlarla tedavi edilmelidir. Tonik spazmlarda, karbamazepin bölünmüş dozlarda kullanılabilir ve tabloda hızlı bir düzelmeye sağlayabilir. Alternatif olarak okskarbazepin, lamotrijin, gabapentin veya pregabalin kullanılabilir.

Rehabilitasyon hastalık seyrinde önem arz etmektedir. İlk ataktan sonra bile ortaya çıkan özürüllük geri dönüşümsüz olabilmektedir. Miyelit atığı geçirmiş olan çoğu hastanın bir rehabilitasyon programına ihtiyacı olmaktadır ve bu hastalar multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedirler.

Son yıllarda NMO ile ilgili bilgilerimiz çok hızlı bir şekilde yenilenmektedir ve önümüzdeki yıllarda da çok heyecan verici gelişmeler yaşanacağı görülmektedir. Ancak halen cevaplanmayı bekleyen sorular mevcuttur. AQP4 antikoru negatif olan hastalarda hastalık nedeninin ne olduğu, neden periferik organlarda bir tutulum olmadığı ve periferde üretilip dolaşan AQP4'ün nasıl kan beyin bariyerinden geçtiği halen bilinmemektedir. Hastalığın immünoopatogenezinde T hücre immünitesinin, sitokinlerin, astrositik hasara ait belirteçlerin rolünün belirlenmesi ileride yapılacak çalışmaların ana hatlarını oluşturabilir.

Kaynaklar

- Akman-Demir, G., Eraksoy, M., Tüzün, E. ve ark. (2008) Devic's neuromyelitis optica: an analysis of 47 patients and prognostic implications of NMO IgG status. *Neurology*. 70(Suppl.1), A-267 abstract.
- Akman-Demir, G., Tüzün, E., Waters, P. ve ark. (2011) Prognostic implications of aquaporin-4 antibody status in neuromyelitis optica patients. *J Neurol*. 258(3), 464-470.

- Asgari, N., Lillevang, S.T., Skejoe, H.P. ve ark. (2011) A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*. 76, 1589-1595.
- Axtell, R.C., Raman, C., Steinman, L. (2011) Interferon-beta exacerbates Th17-mediated inflammatory disease. *Trends Immunol*. 32, 272-277.
- Bakker, J., Metz, L. (2004) Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gammaglobulin (IVIg). *Can J Neurol Sci*. 31(2), 265-267.
- Barnett, M., Prineas, J., Buckland, M. ve ark. (2011) Massive astrocyte destruction in neuromyelitis optica despite natalizumab therapy. *Mult Scler*. 18, 108-112.
- Barnett, M.H., Sutton, I. (2012) Neuromyelitis optica: not a multiple sclerosis variant. *Curr Opin Neurol*. 25, 215-220.
- Bedi, G.S., Brown, A.D., Delgado, S.R. ve ark. (2011) Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 17, 1225-1230.
- Bennett, J.L., Lam, C., Kalluri, S.R. ve ark. (2009) Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 66, 617-629.
- Bergamaschi, R., Uggetti, C., Toniatti, S. ve ark. (2003) A case of relapsing neuromyelitis optica treated with glatiramer acetate. *J Neurol*. 250, 359-361.
- Bhat, R., Steinman, L. (2009) Innate and adaptive autoimmunity directed to the central nervous system. *Neuron*. 64, 123-132.
- Blanc, E., Zephir, P., Lebrun, C. ve ark. (2008) Cognitive functions in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 65, 84-88.
- Bradl, M., Misu, T., Takahashi, T. ve ark. (2009) Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin *in vivo*. *Ann Neurol*. 66, 630-643.
- Chihara, N., Aranami, T., Sato, W. ve ark. (2011) Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108, 3701-3706.
- Collongues, N., Marignier, R., Zephir, H. ve ark. (2011) Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology*. 74, 736-742.
- Costanzi, C., Matiello, M., Lucchinetti, C.F. ve ark. (2011) Azathioprine: Tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 77, 659-666.
- Cree, B.A., Lamb, S., Morgan, K. ve ark. (2005) An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 64, 1270-1272.
- Devic, E. (1894) Myelite subaigue compliquee de neurite optique. *Bull Med*. 8, 1033-1034.
- Eraksoy, M., Akman-Demir, G. (2010) Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları. A. Emre Öge, Baykan B (ed.) *Nöroloji 2*. Baskı. Nobel Kitabevi, İstanbul, s.603-629.
- Furukawa, Y., Yoshikawa, H., Yachie, A. ve ark. (2006) Neuromyelitis optica associated with myasthenia gravis: characteristic phenotype in Japanese population. *Eur J Neurol*. 13, 655-658.
- Gartzen, K., Limmroth, V. ve Putzki, N. (2007) Relapsing neuromyelitis optica responsive to glatiramer acetate treatment. *Eur J Neurol*. 14, 12-13.
- Gault F. (1894) De la neuromyelite optique aigue [thesis]. University of Lyon. Lyon, France.
- Ghezzi, A., Bergamaschi, R., Martinelli, V. ve ark. (2004) Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis optica. *J Neurol*. 251, 47-52.
- Green, A.J., Cree, B.A. (2009) Distinctive retinal nerve fiber layer and vascular changes in neuromyelitis optica following optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 80(9), 1002-1005.
- Hinson, S.R., Roemer, S.F., Lucchinetti, C.F. ve ark. (2008) Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med*. 205, 2473-2481.
- Iorio, R., Lucchinetti, C.F., Lennon, V.A. ve ark. Syndrome of inappropriate antidiuresis may herald or accompany neuromyelitis optica. *Neurology*. 77, 1644-1646.
- Irvine, K.A., Blakemore, W.F. (2008) Remyelination protects axons from demyelination-associated axon degeneration. *Brain*. 131, 1464-1477.
- Ito, H., Yamasaki, K., Kawano, Y. ve ark. (1998) HLA-DP-associated susceptibility to the optico-spinal form of multiple sclerosis in the Japanese. *Tissue Antigens*. 52, 179-182.
- Jacob, A., Weinschenker, B.G., Violich, I. ve ark. (2008) Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol*. 65, 1443-1448.
- Jacob, A., Matiello, M., Weinschenker, B.G. ve ark. (2009) Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*. 66, 1128-1133.
- Jarius, S., Jacob, S., Desjardins, P. ve ark. (2008) Neuromyelitis optica in patients with gluten sensitivity associated with antibodies to aquaporin-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 79, 1084.
- Jarius, S., Jacobi, C., de Seze, J. ve ark. (2011) Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin-4 in neurological patients with rheumatic disorders. *Mult Scler*. 17(9), 1067-1073.
- Jarius, S., Paul, F., Franciotta, D. ve ark. (2012) Neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with myasthenia gravis: ten new aquaporin-4 antibody positive cases and review of the literature. *Mult Scler*. 18(8), 1135-1143.
- Jarius, S., Ruprecht, K., Wildemann, B. ve ark. (2012) Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 9, 14.
- Kanamori, Y., Nakashima, I., Takai, Y. ve ark. (2011) Pathogenesis of neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology*. 77, 652-658.
- Kim, S.H., Kim, W., Park, M.S. ve ark. (2011). Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 68, 473-479.
- Kim, W., Kim, S.H., Nakashima, I. ve ark. (2012) Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 78, 1264-1267.

- Kinoshita, M., Nakatsuji, Y., Kimura, T. ve ark. (2009) Neuromyelitis optica: Passive transfer to rats by human immunoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun.* 386, 623-627.
- Kinoshita, M., Nakatsuji, Y., Moriya, M. ve ark. (2009) Astrocytic necrosis is induced by anti-aquaporin-4 antibody-positive serum. *Neuroreport.* 20, 508-512.
- Kleiter, I., Hellwig, K., Berthele, A. ve ark. (2012) Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 69, 239-245.
- Leite, M.L., Coutinho, E., Lana-Peixoto, M. ve ark. (2012) Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. *Neurology.* 78, 1601-1607.
- Lennon, V.A., Kryzer, T.J., Pittock, S.J. ve ark. (2005) IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.* 202, 473-477.
- Lennon, V.A., Wingerchuk, D.M., Kryzer, T.J. ve ark. (2004) A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 364, 2106-2112.
- Lucchinetti, C.F., Mandler, R.N., Megavern, D. ve ark. (2002) A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain.* 125, 1450-1461.
- Magana, S.M., Keegan, B.M., Weinschenker, B.G. ve ark. (2011) Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol.* 68, 870-878.
- Magrener, M.L., Coret, F., Casanova, B. (2012) The effect of intravenous immunoglobulin on neuromyelitis optica. *Neurology.* Doi:10.1016/j.nrl.2012.03.014.
- Manley, G.T., Binder, D.K., Papadopoulos, M.C. ve ark. (2004) New insights into water transport and edema in the central nervous system from phenotype analysis of aquaporin-4 null mice. *Neuroscience.* 129, 983-991.
- Matiello, M., Kim, H.J., Kim, W. ve ark. (2010) Familial neuromyelitis optica. *Neurology.* 75, 310-315.
- Matiello, M., Pittock, S.J., Porrata, L. ve ark. (2011) Failure of autologous hematopoietic stem cell transplantation to prevent relapse of neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 68, 953-955.
- Matsushita, T., Matsuoka, T., Isobe, N. ve ark. (2009) Association of the HLA-DPB1*0501 allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens.* 73, 171-176.
- McKeon, A., Fryer, J.P., Apiwatanakul, M. ve ark. (2009) Diagnosis of neuromyelitis spectrum disorders: comparative sensitivities and specificities of immunohistochemical and immunoprecipitation assays. *Arch Neurol.* 66, 1134-1138.
- McKeon, A., Lennon, V.A., Jacob, A. ve ark. (2009) Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve.* 39, 87-90.
- Min, J.H., Kim, B.J., Lee, K.H. (2012) Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 18, 113-115.
- Misu, T., Fujihara, K., Kakita, A. ve ark. (2007) Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain.* 130, 1224-1234.
- Nagaishi, A., Takagi, M., Umemura, A. ve ark. (2011) Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 82, 1360-1364.
- Nakamura, M., Misu, T., Fujihara, K. ve ark. (2009) Occurrence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 15, 695-700.
- Nakamura, M., Nakazawa, T., Doi, H. ve ark. (2010) Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 248, 1777-1785.
- Okada, K., Tsuji, S., Tanaka, K. (2007) Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern med.* 46(19), 1671-1672.
- Okamoto, T., Ogawa, M., Lin, Y. ve ark. (2008) Treatment of neuromyelitis optica: current debate. *Ther Adv Neurol Disord.* 1, 5-12.
- O'Riordan, J.I., Gallagher, H.L., Thompson, A.J. ve ark. (1996) Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 60(4), 382-387.
- Palace, J., Leite, M.L., Nairne, A. ve ark. (2010) Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol.* 67, 1016-1017.
- Palace, J., Leite, I., Jacob, A. (2012) A practical guide to the treatment of neuromyelitis optica. *Practical Neurology.* 12, 209-214.
- Pellkofer, H.L., Krumbholz, M., Berthele, A. ve ark. (2011) Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology.* 76, 1310-1315.
- Pittock, S.J., Lennon, V.A., de Seze, J. ve ark. (2008) Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol.* 65, 78-83.
- Pittock, S.J., Lennon, V.A., Jacob, A. ve ark. (2006) Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 63(3), 390-396.
- Roemer, S.E., Parisi, J.E., Lennon, V.A. ve ark. (2007) Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain.* 130, 1194-1205.
- Saadoun, S., Waters, P., Bell, B.A. ve ark. (2010) Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain.* 133, 349-361.
- Shimizu, J., Hatanaka, Y., Hasegawa, M. ve ark. (2010) IFN-beta-1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology.* 75, 1423-1427.

- Sinnecker, T., Dörr, J., Pfueller, C.F. ve ark. (2012) Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology*. 79(7), 708-714.
- Siritho, S., Nakashima, I., Takahashi, T. ve ark. (2011) AQP4 antibody-positive Thai cases: clinical features and diagnostic problems. *Neurology*. 77, 827-834.
- Takahashi, T., Fujihara, K., Nakashima, I. ve ark. (2006) Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med*. 210, 307-313.
- Takano, R., Misu, T., Takahashi, T. ve ark. (2010) Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology*. 75, 208-216.
- Tradtrantip, L., Zhang, H., Saadoun, S. ve ark. (2012) Anti-Aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 1, 314-322.
- Varrin-Doyer, M., Spencer, C.M., Schulze-Topphoff, U. ve ark. (2012) Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a TH17 bias and recognise Clostridium adenosine triphosphate-binding cassette transporter. *Ann Neurol*. 72, 53-64.
- Verkman, A.S. (2009) Knock-out models reveal new aquaporin functions. *Handb Exp Pharmacol*. 190, 359-381.
- Warabi, Y., Matsumoto, Y., Hayashi, H. (2007) Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci*. 252, 57-61.
- Waters, P., Jarius, S., Littleton, E. ve ark. (2008) Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol*. 65, 913-919.
- Weinshenker, B.G., O'Brien, P.C., Petterson, T.M. ve ark. (1999) A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 46, 878-886.
- Weinshenker, B.G., Wingerchuk, D.M., Vukusic, S. ve ark. (2006) Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*. 59(3), 566-569.
- Weinstock-Guttman, B., Ramanathan, M., Lincoff, N. ve ark. (2006) Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol*. 63, 957-963.
- Wingerchuck, D.M., Hogancamp, W.F., O'Brien, P.C. ve ark. (1999) The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 53, 1107-1114.
- Wingerchuck, D.M., Lennon, V.A., Pittock, S.J. ve ark. (2006) Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 66, 1485-1489.
- Wingerchuck, D.M. (2007) Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. *Neurologist*. 13, 2-11.
- Wingerchuck, D.M., Lennon, V.A., Lucchinetti, C.F. ve ark. (2007) The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 6(9), 805-815.
- Wingerchuck, D.M., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F. ve ark. (2007) A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology*. 68, 603-605.
- Wingerchuck, D.M. (2012) Neuromyelitis optica: Potential Roles for Intravenous Immunoglobulin. *J Clin Immunol*. Doi:10.1007/s10875-012-9796-7.
- Wingerchuck, D.M., Weinschenker, B.G. (2012) The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler*. 18(1), 5-10.