T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2.ABDÜLHAMİD HAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İLK ATAK SANTRAL DEMİYELİNİZAN HASTALIKLARDA PERİFERİK DEMİYELİNİZASYONUN, KRONİK İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİLERDE SANTRAL DEMİYELİNİZASYONUN ARAŞTIRILMASI VE BUNLARIN ANTİ-NÖROFASİN ANTİKORU VE ANTİMİYELİN OLİGODENDROSİT GLİKOPROTEİN ANTİKORU İLE İLİŞKİSİ

Dr. Cansu Gülcihan TÜRKOK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2.ABDÜLHAMİD HAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İLK ATAK SANTRAL DEMİYELİNİZAN HASTALIKLARDA PERİFERİK DEMİYELİNİZASYONUN, KRONİK İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİLERDE SANTRAL DEMİYELİNİZASYONUN ARAŞTIRILMASI VE BUNLARIN ANTİ-NÖROFASİN ANTİKORU VE ANTİMİYELİN OLİGODENDROSİT GLİKOPROTEİN ANTİKORU İLE İLİŞKİSİ

Dr. Cansu Gülcihan TÜRKOK

Tez Danışmanları:
Prof. Dr. Sibel KARŞIDAĞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜR

Nöroloji eğitimim boyunca her anımda ve karşılaştığım her zorlukta desteğini ve sonsuz bilgisini esirgemeyen, hayatım boyunca her zaman saygı ve sevgiyle hatırlayacağım birçok güzel anı ve hayat görüşü kazanmamı sağlayan, bana sadece nörolojiyi değil tıp etiğini, hekimliği, en önemlisi hayatı öğreten değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Fatih ÖZDAĞ'a,

Birlikte çalışmaya başladığımız ilk andan son güne kadar özverisini, sevgisini ve desteğini hep yanımda hissettiğim, her kapısını çaldığımda bilgisiyle ve vizyonuyla bana ışık tutan, çok sevgili hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Sibel KARŞIDAĞ'a

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden çok fazla faydalandığım, tüm sorularımda ve yardım isteklerimde bana koşulsuz destek veren değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Güney ŞENOL'a

Nöroloji uzmanlık eğitimim ve tezimde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hiçbir zaman desteğini ve yardımını esirgemeyen, bana demiyelinizan hastalıkları sevdiren Doç. Dr. Serkan DEMİR'e ve Sancaktepe Multiple Skleroz ekibine

Beş yıllık serüvenimde her zaman arayabileceğimi, soru sorabileceğimi bildiğim ve yardım edeceğinden emin olduğum, bilgisiyle donanımlı olmamı sağlayan Doç. Dr. Murat Mert ATMACA'ya

Eğitim sürecimde beraber çalışmaktan çok keyif aldığım ve bende yeni ufuklar açan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Rıfat Erdem TOĞROL'a, Uzm. Ercan KÖSE'ye, Uzm. Dr. Uğur Burak ŞİMŞEK'e ve Uzm. Dr. Selma AKKAYA ARI'ya

Tez çalışmamın her aşamasında tüm bilgilerini benimle paylaşan ve yol gösteren sevgili Uzm. Dr Nazlı Gamze BÜLBÜL'e, çok merkezli bir çalışma yapmama katkı sağlayan, desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Recai TÜRKOĞLU ile Haydarpaşa Numune Multipl Skleroz ekibine, nöroimmunolojiyi ile ilgili çalışma yapmamı sağlayıp bilgilerini paylaşan Prof. Dr. Atay VURAL ve KUTTAM laboratuar ekibinden Ecem Aydın' a

Tanıştığımız ilk günden beri her anımda yanımda olarak her zorluğu kolaylıkla atlatmamı sağlayan çalışma arkadaşımdan öte kız kardeşim olan Ceyda DOĞAN YELKENCİ'ye,

Çalışma sürecimde her istediğimde yardımıma koşan beraber çalışmaktan keyif aldığım başta Buse Gül BELEN, Merve ATASEL, Gizem ÇALIŞKAN olmak üzere güzel anılar biriktirdiğim asistan hekim arkadaşlarıma, uzmanlarıma, hemşilerime, elektrofizyoloji laboratuvarı ekibine ve personellerimize, tüm nöroloji aileme,

Hayatımın ve eğitimimin tüm zorlu süreçlerinde yanımda olan arkadaşlarım Güneş ÇOBAN, Onur ÇOBAN, Gizem ÖZTÜRK, Eda Simge DAĞLI, Büşranur OĞUZ SELÇUK'a

Bulunduğum noktaya ulaşma hikayemin her anında sevgisini kalbimde hissettiğim en büyük güç kaynağım annem Gülcihan YAVUZ, babam Halil YAVUZ ve diğer yarım ikizim Cemre Gülcihan ÇELİK başta olmak üzere tüm aileme,

Son olarak ilerlediğim yolda her zaman elimden tutup ışığıyla yolumu aydınlatan, bana sonsuz desteğini ve sevgisini veren hayat arkadaşıma Eşref TÜRKOK'a

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
KISALTMALAR ..... **v**
TABLO LİSTESİ ..... **vii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. MULTİPL SKLEROZ 3
2.2. NÖROMİYELİTİS OPTİKA SPEKTRUM HASTALIĞI 6
2.3. MİYELİN OLİGODENDROSİT GLİKOPROTEİN ANTİKORU İLİŞKİLİ HASTALIK 7
2.4. AKUT DİSSEMİNE ENSEFALOMİYELİT 9
2.4. AKUT HEMORAJİK LÖKOENSEFALİT (AHLE) 10
2.5. MULTİPL SKLEROZ VARYANTLARI 10
2.5.1. Balo'nun Konsantrik Sklerozu 10
2.5.2. Schilder Hastalığı 11
2.5.3. Marburg MS Varyantı 11
2.6. OPTİK NÖRİT 12
2.7. TRANSVERS MİYELİT 12
2.8. DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ 12
2.8.1. İmmun Kökenli Demiyelinizan Polinöropatiler 13
2.8.1.1. Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati 13
2.8. OTOİMMÜN NODOPATİLER 17
2.9. NODAL-PARANODAL ANTİKORLAR 18
2.10. MOG ANTİKORU 19
2.11. CCPD (KOMBİNE SANTRAL VE PERİFERAL DEMİYELİNİZASYON) 20

3. GEREÇ VE YÖNTEM 22
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ 22
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ 22
3.3. ÖRNEKLERİN ALINMASI 23
3.4. ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEME 23
3.5. GÖRÜNTÜLEME İNCELEMESİ 24
3.6. CANLI HÜCRE BAZLI ANTİKOR ÇALIŞMASI 24
3.7. ENGELLİLİK ÖLÇEKLERİ 28
3.8. İSTATİKSEL YÖNTEM 29
4. BULGULAR 30
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER 30
4.2. HASTALIK ÖZELLİKLERİ 31
4.3. RADYOLOJİK BULGULAR 34
4.4. LABORATUVAR BULGULARI 37
4.4.1. Canlı Hücre Bazlı Antikor Tayini ve Akış Sitometresi Değerlendirmesi 40
4.4.2. Hasta Sonuçlarımız 41
4.5. ELEKTROFİZYOLOJİK ANORMALLİKLER 44
4.6. ENGELLİLİK ÖLÇEKLERİ 48
4.5. KORELASYON ANALİZLERİ 48
5. TARTIŞMA 53
6. SONUÇLAR 77
7. KAYNAKÇA 79
8. ÖZGEÇMİŞ ..... Error! Bookmark not defined.
9. EKLER ..... Error! Bookmark not defined.

KISALTMALAR

AB : Antikor

ADEM : Akut dissemine ensefalomiyelit

AİDP : Akut inflamatuar demiyelinizan polinöropati

AQP4 : Aquaporin-4

BKAP : Birleşik kas aksiyon potansiyeli

BOS : Beyin omurilik sıvısı

CASPR1 : Kontaktin ilişkili protein1

CCPD : Kombine santral periferik demiyelinizasyon

CNTN1 : Kontaktin1

DM : Diyabetes mellitus

DML : Distal motor latans

DSAP :Duyu sinir aksiyon potansiyeli

DTR : Derin tendon refleksi

EDSS : Genişletilmiş özürlülük durum ölçeği

EFNS/PNS : Avrupa Nöroloji Akademisi/Periferik Sinir Topluluğu

ELİSA : Enzime bağlı immünsorban yöntem

EMG : Elektromiyografi

FLAİR : Fluid-attenuated inversion recovery

GFP : Green fluorescent protein

Ig : İmunoglobulin

IVIG : İntravenöz İmunoglobulin

KİDP : Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati

MADSAM : Multifokal edinilmiş demiyelinizan motor ve duysal nöropati

MAG : Miyelin ilişkili glikoprotein

MBP : Majör basic protein

MEP : Motor uyarılmış potansiyel

MMN : Multifokal motor nöropati

MOG : Miyelin oligodendrosit glikoprotein

MOGİH : Miyelin oligodendrosit glikoprotein ilişkili hastalık

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

MS **:** Multipl skleroz

MFI **:** Ortalama floresans yoğunluk ölçümü

NF **:** Nörofasin

NMDA-R **:** N-metil D-aspartat reseptör

NMOSH **:** Nöromiyelitis optika spektrum hastalığı

OCT **:** Optik koherans tomografi

OKB **:** Oligoklonal band

ON **:** Optik nörit

PSS **:** Periferik sinir sistemi

PPMS **:** Primer progresif multipl skleroz

RAPD **:** Rölatif afferent pupil defekti

RİS **:** Radyolojik izole sendrom

RTX **:** Rituksimab

RRMS **:** Relapsing-remitting multipl skleroz

SSS **:** Santral sinir sistemi

SD **:** Standart deviasyon

SEP **:** Duysal uyarılmış potansiyel

SPMS **:** Sekonder progresif multipl skleroz

TM **:** Transvers miyelit

VEP **:** Görsel uyarılmış potansiyel

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 2017 Revize McDonald kriterleri (Thomson ve rkadaşları) 4
Tablo 2. Multipl Skleroz Lublin Klinik Sınıflaması 5
Tablo 3. NMOSH 2015 tanı kriterleri 6
Tablo 4. 2023 MOGİH tanı kriterleri 9
Tablo 5. 2013 ADEM tanı kriterleri....10
Tablo 6. 2021 EFNS/PNS KİDP klinik tanı kriterleri....15
Tablo 7. KİDP 2021 EFNS/PNS elektrofizyoloji tanı kriteleri 16
Tablo 8. 2021 EFNS/PNS tanı kriterleri KİDP'de antikor tayini önerileri 18
Tablo 9. Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDDS)....28
Tablo 10. Hughes fonksiyonellik ölçeği 28
Tablo 11. SSS ve CCPD grubunun demografik verileri 30
Tablo 12. KİDP ve CCPD grubunun demografik verileri....30
Tablo 13. SSS ve CCPD grubunun klinik özellikleri....31
Tablo 14. KİDP ve CCPD grubunun klinik özellikleri ve tedavi yanıtı 32
Tablo 15. SSS ve CCPD grubunun radyolojik bulguları 34
Tablo 16. KİDP ve CCPD grubunun BOS bulguları 37
Tablo 17. SSS ve CCPD grubunun BOS bulguları....38
Tablo 18. SSS ve CCPD grubundaki elektrofizyolojik anormallikler 44
Tablo 19. KİDP ve CCPD grubundaki elektrofizyolojik anormallikler 45
Tablo 20. SSS ve CCPD grubundaki elektrofizyolojik özellikler 46
Tablo 21. KİDP ve CCPD grubundaki elektrofizyolojik özellikler....47
Tablo 22. CCPD ve KİDP grubundaki tedavi öncesi ve sonrası Hughes fonksiyonellik ölçeği değerlendirmesi 48
Tablo 23. SSS grubunda korelasyon analizi....48
Tablo 24. CCPD grubunda korelasyon analizi 49
Tablo 25. KİDP grubunda korelasyon analizi 49
Tablo 26. NF negatif ve pozitif hastaların özelliklerinin karşılaştırılması....50
Tablo 27. MOG negatif ve pozitif hastaların özelliklerinin karşılaştırılması....50
Tablo 28.1. Tüm CCPD hastamızın demografik, klinik, radyolojik, elektrofizyolojik, laboratuvar ve tedavi özellikleri 51
Tablo 28.2. Tüm CCPD hastamızın demografik, klinik, radyolojik, elektrofizyolojik, laboratuvar ve tedavi özellikleri 52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. SSS ve PSS'nin miyelinli aksonal kısmda ve miyelinsiz ranvier nodunda ortak bulunan ve ayrışan protein yapıları 20
Şekil 2. SSS ve PSS'de aksiyon potansiyeli iletimi 21
Şekil 3. Beckman coulter Allegra X-12R santrifüj cihazı 26
Şekil 4. İnvitrogen Attune Nxt Flow Sitometri 26
Şekil 5. MOG antikor serolojisinin akış sitometrisi canlı hücre bazlı tahlil ile değerlendirilmesi. 27
Şekil 6. SSS grubu klinik sınıflama yüzdelik verileri 31
Şekil 7. CCPD grubu klinik sınıflama yüzdelik verileri 32
Şekil 8. CCPD olgumuzun aksiyal ve sagital FLAİR sekans beyin MR görüntüleri 34
Şekil 9. CCPD olgumuzun servikal torakal sagital T2 MRG görüntüleri 35
Şekil 10. CCPD olgumuzun kraniyal MR aksiyal ve sagital kesit FLAİR ve servikal sagital kesit T2 sekans görüntüleri 36
Şekil 11. CCPD hastamızın sagital ve aksiyal kesit torakal T2 MR görüntüleri .37
Şekil 12. Çalışma gruplarına göre BOS protein değerleri 39
Şekil 13. Çalışma gruplarına göre IgG index değerleri 39
Şekil 14. MOG antikoru negatif kontrol örnekleri 40
Şekil 15. MOG antikoru serum pozitif kontrol örnekleri 40
Şekil 16. NF-155 antikoru serum negatif kontrol örneği 41
Şekil 17. NF-155 antikoru serum pozitif kontrol örneği 41
Şekil 18. MOG antikoru serum ve BOS negatif hastamızın sonucu 41
Şekil 19. MOG antikoru serum negatif BOS pozitif hastalarımızın sonuçları 42
Şekil 20. MOG antikoru serum pozitif ve BOS negatif hastamızın sonucu 42
Şekil 21. MOG antikoru serum ve BOS pozitif hastamızın sonucu 43
Şekil 22. NF-155 antikoru serum pozitif hastalarımızın sonuçları 43
Şekil 23. CCPD grubu elektrofizyolojik anormallikler oranı grafiği 45
Şekil 24. KİDP, CCPD ve SSS grubu elektrofizyolojik anormallikler grafiği 46

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı kombine santral ve periferik demiyelinizasyon (CCPD) oranını saptamak, CCPD olgularının klinik, radyolojik, elektrofizyolojik özelliklerini ve tedavi yanıtlarını santral sinir sistemi (SSS) demiyelinizan hastalıkları ve kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati (KİDP) olgularıyla karşılaştırmak, bu olgularda Nörofasin-155 (NF-155) ve/veya miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikorlarının katkısını araştırmaktır.

Gereç ve yöntemler: Çalışmamızda ilk atak SSS demiyelinizan hastalığı tanısı alan hastalar ile KİDP tanısıyla izlenen hastalar prospektif olarak alındı. Bu 2 grup içinde SSS ve PSS bulgularını birlikte içeren CCPD grubu 3. cü grup olarak belirlendi. Tüm hasta gruplarında nöroradyolojik görüntülemeleri, laboratuvar bulguları, elektrofizyolojik incelemeleri değerlendirildi. CCPD ve KİDP grubunda tedavi yanıtları ve engellilik ölçümü için Hughes skoru uygulandı. SSS demiyelinizan hastalıkları grubuna genişletilmiş özürlülük durum ölçeği (EDSS) uyguladı. Çalışma başında KİDP olarak sınıflandırdığımız hastaların tamamının serum örneğinden, 14 hastanın beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinden NF-155 antikoru canlı hücre bazlı testle çalışıldı. SSS demiyelinizan hastalıkları grubunda ise kesin olarak multipl skleroz tanısı almayan 41 hastanın BOS ve serum örneklerinden MOG antikoru canlı hücre bazlı testle çalışıldı. Sonuçların birbirleri ile ilişkisini SPSS istatiksel analiz programında değerlendirdik.

Bulgular: Çalışmamızdaki 122 kişilik hasta grubundan 10 hasta CCPD tanısı aldı. CCPD ile SSS grubu arasında anlamlı yaş farkı saptamazken genç yaşta görülme sıklığı KİDP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). CCPD grubunda cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Klinik özellikler açısından CCPD'nin hem SSS hem de KİDP grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiği saptandı. CCPD' ye SSS için en sık koyulan tanı izole miyelit ve miyelitin eşlik ettiği kombinasyonlar, PSS için ise varyant KİDP idi. CCPD grubunda SSS grubuna göre spinal T2 ve kontrastlanan kraniyal lezyonların varlığı, BOS protein yüksekliği ve OKB negatifliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). CCPD grubunda KİDP grubuna göre steroid/IVIG yanıtsızlığı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.05$). CCPD ve KİDP grubunda tedavi sonrası Hughes

skorunda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görüldü ($p<0,05$). CCPD hastalarımızın 4'ünde MOG, 2'sinde NF-155 antikoru saptandı ve CCPD ile ilişkilendirildi. NF-155 pozitif hastalarının PSS bulgularının daha belirgin olduğu, MOG pozitif hastaların ise heterojen bir grup olduklarını fakat 4 hastanın 3'ünde ortak olarak miyelitin eşlik ettiği saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak kombine santral ve periferik demiyelinizasyon vardır, bu klinik durum her iki sistemde eş zamanlı veya belirli bir süreç içerisinde gelişebilir. SSS demiyelinizan hastalıkları ve KİDP hastaları ile demografik, klinik, laboratuvar, elektrofizyolojik ve radyolojik açıdan hem istatistiksel olarak anlamlı farkları hem de örtüşen özellikleri bulunmaktadır. Ortak etiyopatogenezde anti MOG veya anti NF-155 antikoru rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: Kombine santral ve periferik demiyelinizasyon, Santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları, Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati, Anti nörofasin-155 antikoru, Anti miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru.

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to determine the rate of combined central and peripheral demyelination (CCPD), to compare the clinical, radiological, electrophysiological characteristics, and treatment responses of CCPD cases with central nervous system (CNS) demyelinating diseases and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) cases, and to investigate the contribution of Neurofascin-155 (NF-155) and/or myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies in these cases.

Materials and Methods: At the beginning of our study, we formed a patient group with CNS demyelinating diseases and CIDP, and then identified the CCPD group. We evaluated the neuroradiological imaging, laboratory findings, and electrophysiological examinations in all patient groups. We applied the Hughes score for treatment responses and disability measurement in the CCPD and CIDP groups. We applied the Expanded Disability Status Scale (EDSS) to the CNS demyelinating diseases group. At the beginning of the study, we tested for NF-155 antibody using a live cell-based assay from the serum samples of all patients classified as CIDP, and from the cerebrospinal fluid (CSF) samples of 14 patients. In the CNS demyelinating diseases group, we tested for MOG antibody using a live cell-based assay from the CSF and serum samples of 41 patients who did not have a definite diagnosis of multiple sclerosis. We evaluated the relationship between the results using the SPSS statistical analysis program.

Results: Out of the 122 patients in our study group, 10 were diagnosed with CCPD. While no significant age difference was found between the CCPD and CNS groups, the frequency of occurrence at a young age was statistically significantly higher in the CCPD group compared to the CIDP group ($p<0.05$). No statistically significant difference was found in terms of gender in the CCPD group ($p>0.05$). In terms of clinical features, CCPD showed statistically significant differences from both the CNS and CIDP groups. The most frequently diagnosed condition for CNS in the CCPD group was isolated myelitis and combinations involving myelitis, while for PNS, it was variant CIDP. In the CCPD group, compared to the CNS group, the presence of spinal T2 and contrast-enhanced cranial lesions, elevated CSF protein

levels, and OCB negativity were statistically significant ($p<0.05$). In the CCPD group, steroid/IVIG unresponsiveness was statistically significant compared to the CIDP group ($p<0.05$). Both the CCPD and CIDP groups showed statistically significant improvement in Hughes scores after treatment compared to before treatment ($p<0.05$). In our CCPD patients, MOG antibodies were detected in 4 patients and NF-155 antibodies in 2 patients, and these were associated with CCPD. It was determined that NF-155 positive patients had more prominent PSS disease, MOG positive patients were a heterogeneous group, but 3 out of 4 patients were accompanied by myelitis.

Conclusion: As a result, there is combined central and peripheral demyelination, this clinical condition can develop simultaneously in both systems or within a specific process. There are statistically significant differences as well as overlapping features in terms of demographic, clinical, laboratory, electrophysiological, and radiological aspects between CNS demyelinating diseases and CIDP patients. Anti-MOG or anti-NF-155 antibodies play a role in the common etiopathogenesis.

Keywords: Combined central and peripheral demyelination, Central nervous system demyelinating diseases, Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, Anti-Neurofascin-155 antibody, Anti-Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demiyelinizan hastalıklar, miyelin kılıfın hasarlanmasıyla oluşan, santral ile periferik olarak ikiye ayrılan hastalıklardır (1). Santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları arasında multiple skleroz (MS), miyelin oligodendrosit glikoprotein antikor ilişkili hastalık (MOGİH), nöromiyelitis optika spektrum hastalığı (NMOSH), akut dissemine ensefalomiyelit (ADEM), akut hemorajik lökoensefalit, Balo'nun konsantrik sklerozu, Schilder hastalığı, MS Marburg varyantı yer almaktadır. Santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları ataklarla seyreder, görme bozukluğu, güçsüzlük, uyuşma ve dengesizlik ile prezante olabilir. Bu bulgular klinik olarak optik nörit, transvers miyelit, serebeller sendrom, ensefalit veya ensefalomiyelit şeklinde sınıflandırılabilir.

Polinöropati ise periferik sinir sisteminin yaygın şekilde hasarlanmasıyla meydana gelen bir durumdur. Periferik sinir sisteminde etkilenen yapılara göre sınıflandırma yapılır. Hücre gövdesi etkilendi ise nöronopati, akson hasarı mevcutsa aksonopati, miyelin kılıf hasara uğruyorsa miyelinopati adı verilir. Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati (KİDP) periferik sinir sisteminin uzun süreli otoimmün demiyelizasyonu ile seyreden progresif bir hastalıktır. KİDP ekstremitelerde simetrik güç kaybıyla seyretmektedir. Bu hastalıkların ayırıcı tanısında lomber ponksiyon, kraniyal ve spinal görüntüleme, ayrıntılı kan tetkikleri ve elektromiyografi incelemeleri kullanılmaktadır (2).

Kombine santral ve periferik demiyelinizan hastalık (CCPD) çok yakın zamanda tanımlanmaya başlanmış olup henüz kabul edilmiş tanı ve tedavi kriterleri bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda CCPD'li hastalarda çeşitli biyobelirteçler saptanmıştır. Anti-nörofasin (NF) ve anti-miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) de saptanan antikorlar arasında yer almaktadır (3–5)

Anti NF, Ranvier düğümü çevresinde aksoglial bir hücre adezyon proteini olan nörofascine karşı oluşan antikorlardır. Nörofascin 155 ve nörofascin 186 antikorları CCPD ile ilişkilendirilmiş alt tipleridir. NF antikoru aynı zamanda atipik polinöropatilerde tanımlanmış ve otoimmün nodopatiler başlığı altında incelenmektedir. Anti-MOG antikorlarının tanımlanması 2007 yılı ve sonrasında ilk

kez ADEM ve NMOSH'de olmuştur. MOG antikoru birçok farklı klinik tablo ile görülmekle beraber ek olarak periferik sinir tutulumununda da görülebilmektedir.

Özetle; Kombine santral ve periferik demiyelinizasyon (CCPD) grubunu saptamak amacıyla klinik olarak ilk atakla gelen ve santral demiyelinizan hastalık tanısı alan hastalarda periferik demyelinizan nöropati birlikteliği ve periferik sinir tutuluş bulgularını değerlendirmek, KİDP tanısıyla izlenen hastalarda santral sinir sistemi demiyelinizasyon bulgularını araştırmak, bu amaçla her iki grupta elektrofizyoloji, klinik ve beyin omurilik sıvısı (BOS) ve nörogörüntüleme yöntemlerini birlikte değerlendirmektir. Aynı zamanda klinik, radyolojik, elektrofizyolojik ve tedavi yanıtı açısından atipik olgularda ilave laboratuar parametreleri olarak anti-NF 155 ve anti-MOG antikor düzeylerini araştırmaktır. Araştırmada elde etmek istediğimiz sonuç çalışma grubumuzda kombine santral ve periferik demyelinizan hastalık oranını saptamak, CCPD olguları ile SSS demyelinizan olgularını; CCPD olguları ile KİDP olgularını klnik, radyolojik, elektrofizyolojik ve tedavi yanıtı açısından karşılaştırmak ve atipik olgularda anti-NF ve/veya anti-MOG antikorlarının katkısını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Nöron üç temel bileşenden oluşmaktadır; Dendrit-Hücre gövdesi-Akson. Miyelin ise aksonu çevreleyen ve sıçramalı iletim için gerekli olan çok katmanlı bir yapıdır (6). Demiyelinizasyon terimi miyelin kılıfın hasar görmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Bu tanım normal yapıda üretilmiş miyelin kılıfının sonradan hasarlanması şeklinde de ifade edilmektedir. Santral sinir sisteminin (SSS) demiyelinizan hastalıkları arasında günümüzde en sık MS görülmektedir.

2.1. MULTİPL SKLEROZ

Multipl skleroz santral sinir sisteminin ağırlıklı olarak beyaz cevherin, sonrasında kortikal alanların ve gri cevherin etkilendiği progresif demiyelinizan bir hastalıktır. Tarihteki ilk MS hastasının 1380 ile 1433 yılları arasında yaşayan Lidwina olduğu düşünülmektedir (7). İlk kez Jean Martin Charcot tarafından 1868 yılında 'Sclerose en plaque'tanımı yapılmıştır (8). Bu tanım ataksi, nistagmus ve dizartri klinik tablosu saptanan bir hastanın otopsisi sonrası yapılmıştır. Patogenezi incelendiğinde otoreaktif T hücrelerinin periferde inflamasyonu başlattığı bilinmektedir. Proinflamatuar yanıtın artması ve regülatuar mekanizmalardaki bozulma da bu süreçte etkilidir. Th1 ve Th7 proinflamatuar etkiye sahipken, Treg ve FOXP3 ise regülasyon etkisine sahiptir. Aktive olan T lenfositler kan beyin bariyerini geçer, miyelin ve oligodendrosit hasarı meydana getirir. Temel patoloji demiyelinizasyon, gliozis, inflamasyon ve aksonal hasardır. T hücreler dışında patogenezde B hücreler de yer almaktadır. B hücreleri antikor sentezlemekte ve T hücrelerine antijen sunmaktadırlar. B hücreleri aynı zamanda proinflamatuar sitokinler salgılayarak oligodendrosit ve nöron hasarı meydana getirmektedirler. MS prevalansı 2013 yılından bu yana tüm dünyada artmaktadır ve 2020 yılında yayınlanan bir yazıda tüm dünyada tahmini 2,8 milyon MS hastası olduğu bildirilmektedir (9). MS kadınlarda erkeklerden daha sık görülmekte ve genel olarak görülme yaşı 15-45 arası olmakla birlikte en sık ortalama 28-31 yaş aralığında görülmektedir (10). Multiple skleroz tanısı için günümüzde yenilenmiş McDonald 2017 kriterleri kullanılmaktadır (11).

Tablo 1. 2017 Revize McDonald kriterleri (Thomson ve rkadaşları)

ATAK	OBJEKTİF KLİNİK BULGULU LEZYON SAYISI	MS TANISI İÇİN GEREKLİ EK VERİ
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak[b]	Yok[a]
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG[c] ile mekânda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG[d] ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB[e] varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG[c] ile mekânda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG[d] ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB[e] varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

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

b: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güvenilirdir. Öyküdeki atağa ait dokümante edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü inflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve

klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

[c]: MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması. [d]: MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

[e]: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer,

Görüntüleme bulguları değerlendirildiğinde lezyonlar periventriküler, kortikal, jukstakortikal, infratentoriyel, korpus kallozum, optik sinir ve spinal kord servikal segment alanlarında izlenir. Periventriküler lezyonlar korpus kallozuma dik seyreder ve Dawson parmakları olarak adlandırılır. Spinal lezyonlar ise çoğunlukla kordun dorsolateralinde yer almaktadır ve birkaç spinal seviyede izlenir. Optik sinir tutulumu ise genellikle unilateral ve kısa segmenttir.

Lublin ve arkadaşları tarafından yapılan yeni sınıflamaya göre MS klinik formları aşağıdaki gruplar altında incelenmektedir (12).

Tablo 2. Multipl Skleroz Lublin Klinik Sınıflaması

I-a-Presemptomatik yatkınlık dönemi
I-b-Presemptomatik RİS (Radyolojik izole sendrom)
II- KİS (MS düşündüren ilk klinik olay)
-Monosemptomatik / Polisemptomatik
Aktif / Nonaktif
III- RRMS (%85) (Relapsing-remitting multipl skleroz)
Aktif / Nonaktif
IV -Progresif MS (%5-10)
-Primer Progresif (PPMS) -Sekonder PMS (SPMS)
IV-a-Aktif/progresif-non-progresif
IV-b-Non-aktif/ progresif-non progresif
IV-c-Başlangıç ataklar ya da başlangıçtan itibaren dizabilite artışı

2.2. NÖROMİYELİTİS OPTİKA SPEKTRUM HASTALIĞI

Nöromiyelitis optika spektrum hastalığı (NMOSH); optik sinir, spinal kord veya beyin sapı ve area postrema tutulumu ile seyreden otoimmün, agresif seyirli bir SSS demiyelinizan hastalığıdır. Akut miyelit sırasında optik sinir ödemi olgusu ilk kez 1870 yılında Albutt tarafından fark edilmiştir (13). NMOSH ilk defa 19.yüzyılda Devic tarafından yayınlanan otospi bulguları ile tanımlanmıştır ve 'Devic hastalığı'olarak adlandırılmıştır (14). Aquaporin-4(AQP4), kan beyin bariyerindeki astrositlerin ayaksı çıkıntılarında bulunur. İki bin dört yılında AQP4 su kanallarına karşı gelişen antikorun saptanması NMOSH açısından milad olmuştur (15). AQP4 imünoglobulinG (IgG) kan-beyin bariyerini geçip SSS hasarlanmasına yol açabildiği gibi bu antikorun kendisi de kan beyin bariyerini bozabilir (16). AQP4-IgG, IgG1 yapısındadır ve kompleman sistemini aktive edebilmektedir. NMOSH hastalarının serumlarında B hücre alt grupları da bulunmuştur, bu alt gruplar IL-6 salgılayarak antikor oluşumunu uyarmaktadırlar (17). Astrosite bağlanan AQP4-IgG, kompleman bağımlı toksisite ve antikor bağımlı hücresel sitotoksisiteyi uyarır. İki bin yirmi bir yılında yayınlanan bir yazıda NMOSH prevalansının 100.000'de 0,37-10 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir (18). Kadınlarda erkeklerden daha sık gözlenir ve başlangıç yaşı 30'lu 40'lı yaşlar arasında değişmektedir. NMOSH patogenezinde öncelikli olarak humoral bağışıklık sistemi yer almaktadır. NMOSH tanı kriterleri 2015 yılında yenilenmiştir. Tanı kriterleri AQP4 antikoru varlığına göre sınıflandırılmıştır (19).

Tablo 3. NMOSH 2015 tanı kriterleri

Aquaporin-4-IgG (+)	**Aquaporin-4-IgG (-) ya da Bilinmiyor**
1- ≥1 Ana klinik tutulum bulguları 2- Aquaporin-4-IgG pozitif bulunması (hücre tabanlı testler önerilir) 3- Diğer tanıların dışlanması	1- ≥1 klinik atakta, ≥2 Ana klinik tutulum bulguları a) En az bir ana klinik tutulum bulgusu optik nevrit, akut miyelit ya da area postrema sendromu olmalı b) En az iki farklı ana klinik tutulum bulgusu olmalı c) MRG bulguları uyumlu olmalı 2- En iyi metod ile yapılan antikor testinin negatif olmalı 3- Diğer tanılar dışlanmalı

Ana klinik tutulum bulguları; optik nevrit, akut miyelit, area postrema sendromu, akut beyin sapı sendromu, semptomatik narkolepsi veya akut diensefalik klinik sendrom (NMOSH'ye özel MRG görüntüsü ile), semptomatik serebral sendrom (NMOSH'ye özel MRG görüntüsü ile) şeklinde tanımlanmıştır.

Nöromiyelitis optika spektrum hastalığı olan hastalarda bir otoimmün hastalığın eşlik etmesi diğer santral demiyelinizan hastalıklara göre daha sık rastlanan bir durumdur. Bir literatür taramasında en sık Sjögren sendromu, sistemik lupus eritomatozis, otoimmün tiroid hastalıkları ve Miyastenia gravisin eşlik ettiği saptanmıştır(20).

Manyetik rezonans görüntüleme bulgularını değerlendirecek olursak; serebral lezyon NMOSH'de optik sinir ve spinal kord tutulumuna göre daha az sıklıkla izlenen bir durumdur. Periepandimal alanlarda, su kanalları etrafında özellikle 4.ventrikül çevresinde T2 hiperintensitesi izlenebilir. Spinal lezyonlar genellikle santralde yer alır ve en az 3 spinal segment uzunluğundadır. Optik sinir tutulumu genellikle uzun segmenttir ve daha sıklıkla optik sinir posteriorunu ve kiazmayı etkiler.

2.3. MİYELİN OLİGODENDROSİT GLİKOPROTEİN ANTİKORU İLİŞKİLİ HASTALIK

Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ilişkili hastalık (MOGİH); optik nörit, transvers miyelit, beyin sapı tutulumu, serebellar tutulum, ADEM benzeri sendrom, serebral kortikal ensefalit tablolarıyla seyreder. İlk önce ELİSA daha sonra canlı hücre bazlı analizlerle MOG'a karşı antikorların saptanmasıyla benzer nöroinflamatuar hastalıkların sınıflandırılması ve MOG antikoru eksprese eden farklı bir hasta alt kümesinin oluşması sağlanmıştır. MOGİH'in tüm dünyada insidansının yılda bir milyon kişi başına 1,6-3,4 ve prevelansının milyonda 20 olduğu tahmin edilmektedir. İlerleyen yıllarda kriterlerin belirlenmesi ve antikor tayini yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla insidansının artacağı belirtilmektedir (21). Diğer demiyelinizan hastalıkların aksine kadın/erkek oranı yaklaşık olarak eşittir. Vakaların büyük çoğunluğu pediatrik hastalardan oluşmakla beraber median yaş aralığı 20-30 arasındadır (22,23). Çocuklarda en sık klinik tablo ADEM'dir. Bir çalışmada ADEM ile başvuran çocukların %68'inde MOG antikoru saptanmıştır (24). Yetişkinlerde en

sık karşılaşılan klinik tablo ise optik nörittir. Sıklıkla bilateral olsa da unilateral gözlenebilir. MRG bulgularında optik sinir anteriorunda tutulum izlenebilir ve muayenede optik disk ödemine rastlanabilir. İkinci sıklıkta saptanan tablo ise miyelittir, buna konus tutulumu eşlik edebilir veya ayrı bir antite olarak yer alabilir. Miyelitin MRG bulgularına bakacak olursak daha sıklıkla uzun segment tutulum görülür fakat kısa segment tutulum da izlenebilmekle beraber spinal kord aksiyal kesitlerde santral etkilenimi ve spinal kord koronal kesitlerde 'H belirtisi'görülebilmektedir. Nadir olarak nöbet, aseptik menenjit, periferik sinir tutulumu, kraniyal sinir felci ve N-metil D-aspartat reseptör (NMDA-R) ensefaliti izlenebilmektedir. MOGİH grubunun sıklıkla relapslarla seyrettiği de bilinmektedir. MOGİH tanımı en son 2023 yılında yanınlanan tanı kriterleri ile netlik kazanmış ve her MOG antikor pozitifliğinin MOGİH tanısı koydurtmadığı diğer demiyelinizan hastalıklar ve başka nörolojik hastalıklarda da MOG antikoru saptanabileceği belirtilmiştir. 2023 yılında Lancet'de yayınlanan MOGİH kriterlerine **tablo-4'**te yer verilmiştir (25).

Güncel MOGİH kriterlerinden bahsedilen Bankwell ve arkadaşlarının makalesinde MOGİH düşünülen hastalarda dikkat edilmesi ve tanının sorgulanmasının önerildiği kırmızı bayraklara yer verilmiştir (25):

- Atak olmadığında ilerleyici nörolojik bozukluk
- Klinik bozuklukların başlangıçtan en düşük seviyeye kadar dakikalar ile saatler içinde hızla kötüleşmesi
- Akut atak için yüksek doz kortikosteroid tedavisi sonrasında iyileşme olmaması
- Multipl skleroz için mekânda yayılma kriterlerini karşılayan bir düzende iyi sınırlı T2 hiperintens lezyonların MRG bulguları, özellikle BOS oligoklonal bandların eşlik ettiği yeni sessiz T2 hiperintens fokal lezyonların zaman içinde birikmesi ve önceki T2 lezyonlarının çoğunun korunması
- Altı ay veya daha uzun süre devam eden lezyonda kontrast artışı

Gelecek yıllarda MOG antikoru ve MOGİH ile ilgili çalışmalar sonucunda yeni ufukların açılacağı düşünülmektedir.

Tablo 4. 2023 MOGİH tanı kriterleri

<table>
<tr><th colspan="4">MOGİH tanı kriterleri (A,B ve C kriterlerini karşılamalıdır.)</th></tr>
<tr><td>A. Ana demiyelinizan klinik olay</td><td colspan="3">Optik nörit
Miyelit
ADEM
Serebral monofokal veya polifokal defisit
Beyin sapı veya serebellar defisit
Sıklıkla nöbetlerle izlenen serebral kortikal ensefalit</td></tr>
<tr><td rowspan="4">B. Pozitif
MOG Ig-G test</td><td rowspan="4">Canlı hücre bazlı çalışma: serum</td><td>Net pozitiflik</td><td>• Başka destekleyici kritere gerek yoktur.</td></tr>
<tr><td>Düşük pozitiflik</td><td rowspan="3">• AQP4-IgG seronegaif
• ≥1 destekleyici klinik veya MR bulgusu</td></tr>
<tr><td>Titre rapolanmayan pozitiflik</td></tr>
<tr><td>Negatif fakat BOS pozitif</td></tr>
<tr><td rowspan="3">C. Destekleyici klinik ve MR bulguları</td><td>Optik nörit</td><td colspan="2">• Bilateral simultane klinik tutulum
• Longitudinal optik sinir tutulumu (optik sinirin ≥50 sinden fazla)
• Perinöral optik kılıf kontrastlanması
• Optik disk ödemi</td></tr>
<tr><td>Miyelit</td><td colspan="2">• Longitudinal ekstensif miyelit
• Santral kord lezyonu veya H işareti
• Konus lezyonu</td></tr>
<tr><td>Beyin, beyinsapı veya serebral sendrom</td><td colspan="2">• Supratentoryal ve sıklıkla infratentoryal beyaz cevherde çok sayıda kötü tanımlanmış T2 hiperintens lezyon
• Derin gri cevher tutulumu
• Pons, orta serebeller pedinkül veya medullada kötü tanımlanmış T2 hiperintens lezyon
• Kortikal lezyon eşlik eden veya etmeyen meningeal kontrastlanma</td></tr>
</table>

2.4. AKUT DİSSEMİNE ENSEFALOMİYELİT

Akut dissemine ensefalomiyelit (ADEM), santral sinir sisteminin ve spinal kordun eş zamanlı tutulum gösterdiği demiyelinizan natürdeki hastalığıdır. Sıklıkla çocukluk çağında görülmekle birlikte her yaş grubunda saptanabilir. Enfeksiyon veya aşılama tetikleyici olabilir. ADEM patogenezinde moleküler taklit mekanizmalarının rol oynadığı düşünülmektedir. Klinik bulgularından en önemlisi ve diğer demiyelinizan hastalıklardan ayıran özellik ensefalopatinin eşlik etmesidir. Optik nöropati de izlenebilir. ADEM tablosuna akut periferik demiyelinizan polinöropati de eşlik edebilmektedir. ADEM tanı kriterleri sadece pediatrik yaş grubu için ilk olarak 2007 de tanımlanmış, sonrasında 2013 de revize edilmiştir (26).

Tablo 5. 2013 ADEM tanı kriterleri

1. SSS'ni tutan, inflamatuar, demiyelinizan karakterde ilk atak
2. Ateş, sistemik hastalık ve postiktal dönem ile açıklanmayan ensefalopati
3. Akut fazda (ilk 3 ayda) anormal beyin MRG bulguları Anormal beyin MRG bulguları: başlıca serebral ak maddede, diffuz, belirsiz sınırlı ve büyük (>1-2 cm) lezyonlar, T1 sekansda hipointensite nadirdir. Derin gri cevher lezyonları talamus ve bazal gangliada yer alır.

Akut dissemine ensefalomiyelit ilk tanımlandığı yıllarda monofazik olarak bilinse de zaman içerisinde monofazik veya multifazik seyir izleyebileceği anlaşılmıştır. Multifazik olarak tanımlamak için hastanın 3 ay ara ile 2 ADEM atağı geçirmesi gerekmektedir. ADEM'e optik nevrit eşlik etmesi de ADEM-ON olarak tanımlanmış ve monofazik veya multifazik ADEM tablosuna 1 veya daha fazla ON atağının izlenmesi olarak tanımlanmıştır. ADEM-ON klinik antitesinin MOG antikoru ile ilişkili olduğu düşünümektedir.

2.4. AKUT HEMORAJİK LÖKOENSEFALİT (AHLE)

Akut hemorajik lökoensefalit bir diğer ismiyle Hurst hastalığı, hızlı ilerleyici mortalite oranı yüksek bir hastalıktır ve çok nadir görülen bir ADEM varyantı olarak kabul edilir. Klinik ADEM'e göre çok daha ağır olmakla beraber MRG bulgularında hemoraji ve nekroz izlenir. Kafa içi basınç artışı, nöbet, ensefalopati tablosu görülebilir ve komaya kadar ilerleyebilir.

2.5. MULTİPL SKLEROZ VARYANTLARI

2.5.1. Balo'nun Konsantrik Sklerozu

Balo'nun konsantrik sklerozu, 1928 yılında Balo tarafından sağ hemipleji, afazi, optik nörit ile seyreden bir hukuk fakültesi öğrencisinde tanımlanmıştır ve ölümcül olarak nitelendirilmiştir (27). Kortikal gri maddenin korunduğu, beyaz cevheri tutan aynı merkezli konsantrik katmanların izlendiği MRG ve patolojik bulguları mevcuttur. Miyelin kaybı lezyonlara soğan görünümünü vermektedir.

Prognoz sekelsiz olabileceği gibi, hafif veya ağır sekel bırakabilir, ölümle de sonuçlanabilir.

2.5.2. Schilder Hastalığı

Schilder hastalığı (SH) 1912 yılında Schilder tarafından tanımlanmıştır. Miyelinoklastik diffüz sklerozis olarak da bilinmektedir. Bin dokuz yüz doksan iki yılında Poser ve arkadaşları tarafından tanı kriterleri belirlenmiştir (28). Bu kriterler aşağıda listelenmiştir:

- Multipl skleroz'un erken seyri için atipik klinik semptomlar ve belirtiler
- Normal bir BOS veya MS için atipik bulgular
- En az 3 x 2 cm ölçülerinde ve serebral hemisferlerin sentrum semiovalesini içeren tek veya bilateral simetrik demiyelinizan plaklar
- Semptomlar başlamadan önce ateş, viral veya mikoplazmal enfeksiyon veya aşı öyküsü olmaması
- Çok uzun zincirli yağ asitlerinin normal serum konsantrasyonunda olması gerekmektedir.

Ek olarak, SH tanısı için, BOS'ta oligoklonal bantların genellikle bulunmaması ve tanı için iki taraflı büyük demiyelinizasyon alanlarının zorunlu olduğu bildirilmiştir. Klinik bulgular; ensefalopati, çeşitli düzeylerde bilinç değişiklikleri, nöbet, fokal nörolojik defisitleri içerebilmektedir. Prognozun genel olarak iyi olduğu bilinmektedir.

2.5.3. Marburg MS Varyantı

Avusturyalı nörolog Otto Marburg, 1906 yılında yayınladığı bir kitabında ağır dizabilite veya ölümle sonuçlanabilen nadir görülen demiyelinizan hastalık olarak Marburg varyantından bahsetmiştir. Akut başlangıçlı ve progresif ilerleyen bir süreç mevcuttur. Klinik bilişsel etkilenme, baş ağrısı, nöbet, nörolojik defisitlerle seyretmektedir. Lezyonlar ödemlidir, nekroz içerir. Tedavi diğer demiyelinizan hastalıklarla aynı olmakla hastalık beraber ölümcül seyretmektedir.

2.6. OPTİK NÖRİT

Optik nörit (ON), optik sinirin inflamatuar tutulumu ile karakterize bir klinik tablodur. Unilateral veya bilateral olabilir, tekrarlayabilir. En sık 20-40 yaş arasında görülmektedir. Toplumda bu yaş grubunda en sık optik nörit nedeni MS'tir. Optik nörit bunun dışında MOGİH, NMOSH ve ADEM tablolarında da görülebilmektedir. Optik nörit ile başvuran hastalarda rölatif afferent pupil defekti (RAPD) muhakkak değerlendirilmelidir, sıklıkla pozitif bulunur. RAPD, sallanan fener testinde ışığın miyozis yerine midriazis yanıt oluşturması olarak tanımlanabilir. Tanı aşamasında lomber ponksiyon, yağ baskılı T1kontraslı orbita MR, VEP incelemesi, optik koherans tomografi (OCT), görme keskinliği, retinal sinir lif kalınlığı muhakkak yapılmalıdır. İdiyopatik formu genellikle tedavi yanıtlı ve iyi prognozludur. Etiyoloji tanımlandıysa prognoz altta yatan sebeplere göre değişikenlik göstermektedir.

2.7. TRANSVERS MİYELİT

Transvers miyelit, spinal kordun inflamatuar hastalığır. Klinik olarak en sık seviye veren duyu kusuru ile gözlenmekle beraber çeşitli düzeylerde ekstremite güçsüzlüğü, idrar-gaita disfonksiyonu ile seyredebilmektedir. Ayırıcı tanılarda MS, MOGİH, NMOSH, inflamatuar süreçler ve Behçet hastalığı yer almaktadır.

2.8. DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ

Periferik sinirlerin miyelin kılıfı dışardan içeri doğru epinöryum, perinöryum endonöryumdan oluşmaktadır. Schwan hücreleri periferik sinir sistemi aksonunu miyelin kılıf ile sarar. Miyelin kılıf ile sarılan aksolemma bölgeleri internod olarak adlandırılır. Polinöropati periferik sinirlerin çoklu tutulumu ile seyreden bir hastalıktır. Etiyolojide birçok neden bulunmaktadır: İnflamatuar-Otoimmün-Metabolik-Toksik-Enfeksiyöz sebepler. Akut ve kronik olarak sınıflandırabildiği gibi aksonal ve demiyelinizan şeklinde de sınıflandırılabilir.

Miyelin ve akson ile ilgili patolojilerde 'G-oranı'kullanılmaktadır. G-oranının normali 0,5-0,7 arasında olmalıdır ve bu oran miyelin kılıfını hesaba katmadan ölçülen akson çapı / miyelin kılıfla birlikte ölçülen akson çapı formülünden hesaplanır. Bu

ölçüm elektron mikroskopi ile yapılmalıdır. Aksonal polinöropati periferik sinirin ön planda akson hasarının olduğu, elektromiyografide (EMG) duysal liflerin öncelikle etkilendiği, motor liflerde birleşik kas aksiyon potansiyel (BKAP) amplitüdlerinde azalma ile seyreden bir süreçtir. Aksonal dejenerasyonda zamanla sekonder demiyelinizasyon izlenebilir, bu durumda internodlar sırasıyla tutulur. Demiyelinizasyon ve remiyelinizasyonla giden süreçlerde ise Schwann hücrelerinde hasarlanma ve sonrasında Schwann sitoplazmasında miyelin yıkımı ile oluşan lipid globülleri izlenir, internodlar rastgele tutulur. Demiyelinizan polinöropatiler, inflamatuar özellik gösteren ve EMG bulgularında distal motor latanslarla uzama, temporal dispersiyon, ileti blokları, BKAP hızında azalma, F yanıtların persistansında azalma veya kaybolma izlenen polinöropati türüdür. Klinik anlamda aksonal ve demiyelinizan süreçler bir aradadır fakat biri daha baskın olarak izlenir. Miyelin kılıf hasarıyla ile seyreden durumların aksonal hasarlanmaya göre geri dönüşümü ve tedavi seçenekleri daha fazladır.

2.8.1. İmmun Kökenli Demiyelinizan Polinöropatiler

İmmun aracılı demiyelinizan polinöropatilerde temel olarak T hücreleri, makrofajlar ve kompleman sistemi sorumlu tutulmaktadır. Nöron yapılarındaki antijenik toleransın kaybolması veya azalması sonucu oluşur. Otoimmün polinöropatiler; akut inflamatuar demiyelinizan polinöropati (AİDP), kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati (KİDP) ve varyantları, multifokal motor nöropati (MMN), miyelin ilişkili glikoprotein (MAG) ve IgG ilişkili polinöropati olarak sınıflandırılmaktadır. Otoimmün polinöropatiler immün tedavilerine yanıt verdikleri için tanı konmaları önemlidir.

2.8.1.1. Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati

Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati (KİDP), otoimmün polinöropatiler içerisinde en sık görülen formdur, insidansı 100.000'de 1 ile 9 arasında değişmektedir (29). KİDP ile ilgili yapılan prevalans çalışmasında bu hastalığın erkek cinsiyette daha yaygın olduğu gösterilmiştir (30). İlk KİDP tanımlaması 1975 yılında Mayo klinikte Dyck ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve AİDP'den ayrımına

değinilmiştir (31). Akut inflamatuar demiyelinizan polinöropatinin kronik formu olarak da görülmekle beraber hastalık süreci, prognoz, tedavi algoritması ve yanıtı farklıdır. Hastalık patogenezinde hem hücresel hem de humoral mekanizmalar rol almaktadır. Hastaların sural sinir biyopsi incelemelerinde T lenfositlerin saptanması hücresel immünitenin patogenezde yer aldığını göstermiştir (32). Biyopsi incelemelerinde sadece CD4 ve CD8 T lenfositleri değil makrofaj agregatları da izlenmiştir. Makrofajların birçok kompleman reseptörü barındırması bu süreçte kompleman sisteminin de rol aldığını düşündürmektedir. Bu antitede bir başka faktör ise kan beyin bariyerinin bozulmasıyla T hücrelerinin endonörium tabakasına geçmesi ve diğer büyük molekül ağırlıklı proteinlerin de geçişini kolaylaştırmasıdır. Manyetik rezonans görüntülemelerde KİDP hastalarında pleksus ve trunkuslarda kontrastlanma görülmesi kan beyin bariyerinin bozulduğu fikrini desteklemektedir (33). Hücresel immünitenin yanında patojenik antikorlar, imünoglobulinler ve plazma hücrelerinin de hastalık gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. Miyelin proteinlerinden P0'a karşı antikor barındıran serum örneklerinin sıçanlara invivo intranöral enjeksiyonu sonrasında patojenite geliştiği gözlenmiştir (34). KİDP tanı ve tedavisine ilişkin fikir birliği klavuzu ilk olarak 2005'te yayınlanmış olup 2010 yılında Avrupa Nöroloji Akademisi Periferik Sinir Topluluğu (EFNS/PNS) tarafından güncellenmiştir. İki bin yirmi bir yılı mayıs ayında aynı topluluk tarafından KİDP yönergeleri tekrar yenilenmiştir. Bu güncellemede KİDP ve atipik KİDP terimleri ele alınmış, atipik KİDP yerine KİDP varyantlarının kullanılması uygun görülmüştür. Bu sınıflandırmada multifokal, fokal, distal, motor veya sensoriyel KİDP olarak sınıflandırılma yapılmıştır. İki bin on yılında tanısal kesinlik açısından kesin, mümkün ve olası KİDP olarak sınıflanırken 2021'deki düzenlemede KİDP ve olası KİDP olarak sınıflanmıştır (35).

Tablo 6. 2021 EFNS/PNS KİDP klinik tanı kriterleri

Tipik KİDP (Aşağıdakilerin tümü):
• Üst ve alt ekstremitelerde ilerleyici veya tekrarlayan, simetrik, proksimal ve distal kas güçsüzlüğü ve en az iki ekstremitede duyu tutulumu
• En az 8 hafta boyunca gelişme
• Tüm uzuvlarda tendon reflekslerinin olmaması veya azalması
KİDP varyantları (Aşağıdakilerden biri olmalı ancak bunun dışında özellikler tipik KİDP'de olduğu gibidir, etkilenmemiş uzuvda derin tendon refleksleri (DTR) normal olabilir.):
• Distal KİDP: ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde distal duyu kaybı ve kas zayıflığı
• Multifokal KİDP: multifokal düzende duyu kaybı ve kas zayıflığı, genellikle asimetrik, üst ekstremite baskın, birden fazla ekstremitede
• Fokal KİDP: yalnızca bir uzuvda duyu kaybı ve kas zayıflığı
• Motor KİDP: duysal tutulum olmadan motor semptomlar ve bulgular
• Duysal KİDP: motor tutulumu olmayan duysal semptomlar ve bulgular

Tipik KİDP erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır ve genelde 40-60 yaş arasında ortaya çıkar. Hastaların bir kısmı akut başlangıç gösterebilir ve AİDP ile karışabilir. Akut KİDP hastaları genelde 8 hafta içerisinde kötüleşir ve iyileşme sonrası nüks gösterir. Genellikle yardımsız yürümektedirler. Fasiyal zaaf, otonom ve solunum tutulum olasılığı düşük olmakla beraber duysal etkilenim sıklıkla rastlanır (36). KİDP varyantları klinik olarak ayrışsa da tedavi algoritmaları benzerdir. Varyantların zamanla tipik KİDP'ye dönüşebildikleri de bilinmekle beraber patogenezin benzerliği tartışılmaktadır (37). Distal KİDP varyantı; alt ve üst ekstremitenin distal kısımlarda parestezi ve güçsüzlükle seyreder. Alt ekstremite genellikle üst ekstremiteden daha baskın olarak etkilenmiştir. Bu hastalarda IgG paraproteinemisi ve anti-MAG antikorları saptanabilmektedir.

Multifokal KİDP (eş değer kullanılan terimler; kalıcı iletim bloklu multifokal demiyelinizan polinöropati, Lewis-Sumner sendromu, multifokal edinilmiş demiyelinizan motor ve duysal nöropati (MADSAM), multifokal inflamatuar demiyelinizan polinöropati) varyantında ilk önce üst ekstremitede sonrasında alt ekstremitede etkilenme beklenir, bazen tanı anında hem alt hem üst ekstremitede etkilenme görülebilir. Kraniyal sinir tutulumuna diğer KİDP varyantlarına göre daha sık rastlanır (38). Fokal KİDP, nadir izlenen brakial veya lumbosakral pleksus etkilenmesiyle seyreden bir tablodur. Motor KİDP duyu sinirlerinin korunduğu yalnız motor liflerde etkilenmenin gözlendiği tablodur (39). Duysal ileti incelemeleri anormal ise motor ağırlıklı KİDP olarak adlandırılır. Bu varyantta kortikosteroide yanıtın en az

olduğunu fakat intravenöz imünoglobulin (IVIG) tedavisinin oldukça etkili olduğunu söyleyebiliriz (40). Duysal KİDP ise ataksik yürüyüş, vibrasyon ve pozisyon duyusu kaybı ile karakterize olur, motor zaaf beklenmez. Motor ileti incelemelerinde anormallik saptanması halinde duysal ağırlıklı KİDP tanımını alır. Uzun dönem takip çalışmalarında duysal KİDP'nin takiplerinde motor güçsüzlüğün eklendiği hatta motor güçsüzlüğün olduğu hastaların %70'inin ilk olarak duysal KİDP tanısı aldıkları saptanmıştır (41). Elektrofizyolojik bulgular 2021 yılındaki revizyonda aşağıdaki şekilde belirtilmiştir (35).

Tablo 7. KİDP 2021 EFNS/PNS elektrofizyoloji tanı kriteleri

A.	**Motor sinir ileti kriterleri**
1.	**Demiyelinizasyon için güçlü destekleyici bulgular: (aşağıdakilerden en az biri)**
a)	İki sinirde NÜS ≥%50 üzerinde motor distal latans uzaması (karpal tünel sendromundan kaynaklanan el bileğindeki medyan nöropati hariç), veya
b)	Motor iletim hızının iki sinirde NAS ≥%30 altına düşmesi veya
c)	İki sinirde F dalgası latansının NÜS ≥%20 üzerinde uzaması (eğer BKAP tepesinin amplitüdü NAS <%80'i ise ≥%50) veya
d)	İki sinirde F dalgasının olmaması (eğer bu sinirler NAS≥%20 fazla BKAP negatif pik amplitüdüne sahipse) + ≥1 farklı sinirde ≥1 demiyelinizan parametre varlığı veya
e)	Motor ileti bloğu varlığı: Distal BKAP negatif tepe amplitüdü NAS ≥%20 olan iki sinirde (tibiyal sinir hariç) proksimal BKAP tepe amplitüdünün distale kıyasla ≥%30 düşmesi; ya da tanımlanan bulgunun bir sinirde var olması ve ≥1 diğer demiyelinizan parametrelerin bulunması (birden fazla sinirde F dalgalarının olmaması hariç) mevcudiyeti veya
f)	Anormal temporal dispersiyon: ≥2 sinirde proksimal ve distal negatif pik BKAP süreleri arasında ≥%30 uzama olması (tibiyal sinirde en az %100) veya
g)	≥1 sinirde distal BKAP süresinin uzaması + ≥1 diğer sinirde ≥1 diğer demiyelinizan parametre bulunması
2.	**Demiyelinizasyonu zayıf şekilde destekler bulgular:** 1 'deki bulguların sadece 1 sinirde bulunması
	Kısaltmalar: BKAP, bileşik kas aksiyon potansiyeli; NAS, normal değerlerin alt sınırı; NÜS, normal değerlerin üst sınırı
B.	**Duyu sinir ileti kriterleri**
1.	**KİDP:**
	İki sinirde duysal iletim anormallikleri (uzun süreli distal gecikme veya azalmış DSAP amplitüdü veya normal sınırların dışında yavaşlayan iletim hızı)
2.	**Olası KİDP:**
	1'deki bulgulara ek olarak normal motor sinir iletim çalışmaları ile duysal KİDP'nin a veya b yi karşılaması gerekir.
a)	En az iki sinirde (median, ulnar, radiyal, sural) duysal sinir iletim hızı NAS <%80'i, (DSAP genliği NAS 'nın >%80) veya normalin alt sınırının <%70'i (DSAP genliği NAS'nın <%80'i)
b)	Sural korunma paterni (normal sural sinir DSAP genliği ile anormal median veya radiyal DSAP potansiyeli) (karpal tünel sendromu hariç)

DSAP, duysal sinir aksiyon potansiyeli; NAS, normal değerlerin alt sınırı)

Bu kriterler temelde demiyelinizasyonu desteklemekle beraber tipik KİDP ve KİDP varyantları için farklı elektrofizyolojik bulgular görülmektedir. BOS incelemesi klinik ve elektrofizyolojik bulguları karşılayan hastalarda önerilmemekle beraber destekleyici kriter olarak yer almaktadır ve ayırıcı tanı açısından fikir verebilmektedir. BOS protein düzeyleri diyabetik ve 50 yaş üzeri hastalarda dikkatli değerlendirilmelidir. Tedavi başlıca kortikosteroid, IVIG ve plazma değişiminden oluşmaktadır. Tedavi yanıtını değerlendirmek için birçok ölçek kullanılabilmektedir. Engellilik değerlendirmesinde I-RODS (Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale) (42), INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) (43), ve Hughes fonksiyonellik ölçeği (44) skorlamaları kullanılmaktadır.

Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropatili hastaların başlıca üç tedaviden birine yanıt vermeleri beklenirken üç tedaviden birine yanıtsızlık olması tanıyı dışlamaz. Fakat bu tedaviler diğer otoimmün süreçlerde de etkili olabileceği için tanı aşamasında sadece tedavi yanıtını değerlendirmek doğru olmayacaktır. Tedaviye yanıtsızlık durumunda diğer immünsupresyon tedavilerini planlamadan önce KİDP taklitçilerini gözden geçirmek önemlidir.

2.8. OTOİMMÜN NODOPATİLER

Otoimmün nodopatiler; nodal-paranodal hücre yüzey moleküllerine karşı antikorların izlendiği küçük bir hasta grubudur ve 2010 EFNS/PNS kriterlerinde tanımlanmıştır (45). Bu antikorlar contactin-1 (CNTN1), nörofasin155 (NF-155), kontaktin ilişkili protein-1 (Caspr1) ve nörofasin izoformlarıdır (NF-140 ve NF-186). Antikorlar nodal ve paranodal yapıları hedefler ve sıklıkla IgG4 izotipine sahiptir. Konsey, memeli ekspresyon vektörlerini kullanan hücre bazlı bir analiz kullanılmasını önermiştir. Yanlış pozitiflik olabileceğinden düşük titreli serum ve hücre bazlı testte şüpheli boyanma durumunda doğrulama testleri önerilmektedir.

Her antikor ilişkili hastalığın kliniği birbirinden farklı olmakla beraber güncellenen 2021 klavuzunda KİDP olarak takip edilen ve aşağıdaki klinik özellikleri olan hastalardan bu antikorların bakılmasını önermiştir (35):

Tablo 8. 2021 EFNS/PNS tanı kriterleri KİDP'de antikor tayini önerileri

1. IVIG ve kortikosteroidlerle standart tedaviye direnç
2. Akut veya subakut agresif başlangıç, önceden tanı konmuş AİDP veya Akut KİDP
3. Düşük frekanslı tremor olması, duysal durum veya serebellar tutulum veya distal güçsüzlükle orantısız ataksi
4. Solunum yetmezliği ve kranyal sinir tutulumu
5. İlişkili nefrotik sendrom
6. Çok yüksek BOS protein seviyeleri

Son klavuzda nodal ve paranodal antikorlarla ilgili 16 kohort incelenmiş olup anti NF-155, anti- CNTN1 ve anti Caspr1 IgG tanısal anlamda faydalı bulunmuştur. Bu antikorların saptandığı hastaların seropozitif KİDP olarak adlandırılması önerilmektedir. Nörofasin, kontaktin-1 veya kontaktinle ilişkili protein 1'e karşı otoantikorlar, KİDP hastalarının yaklaşık %10'unda görülmüştür (35)

2.9. NODAL-PARANODAL ANTİKORLAR

SSS'de Oligodendrositler, PSS' de ise Schwann hücreleri miyelinin üretiminden sorumludur. Miyelinli aksonal kısımlar internod, jukstaparanod ve paranod olarak isimlendirilirken miyelinsiz kısımlar ranvier nodu veya düğümü olarak adlandırılır. Miyelin her iki sistemde de aksonu sarar ve uyarının sıçrayıcı yayılımını sağlar (46).

NF-186 ranvier nodda yer alır, düğüm ve akson başlangıç segmentlerindeki voltaj kapılı sodyum kanallarını sabitleyen glikoprotein yapıda hücre yapışma molekülüdür. Paranodal kavşak noktası ise sıçramalı iletim için önemlidir ve iletinin internodal alana geçmesine engel olur. Paranodal alan, aksonal kısımda contactin-1 (CNTN1) ve kontaktin ilişkili protein-1'in (Caspr), glial kısımda ise NF155'in düzenli aralıklı heterotrimerik komplekslerinden oluşur. NF-155 paranodal bütünlüğü sağlamak için Caspr ve CNTN1'e bağlanır (47). NF-155, NF-186'nın glial izoformudur (48).

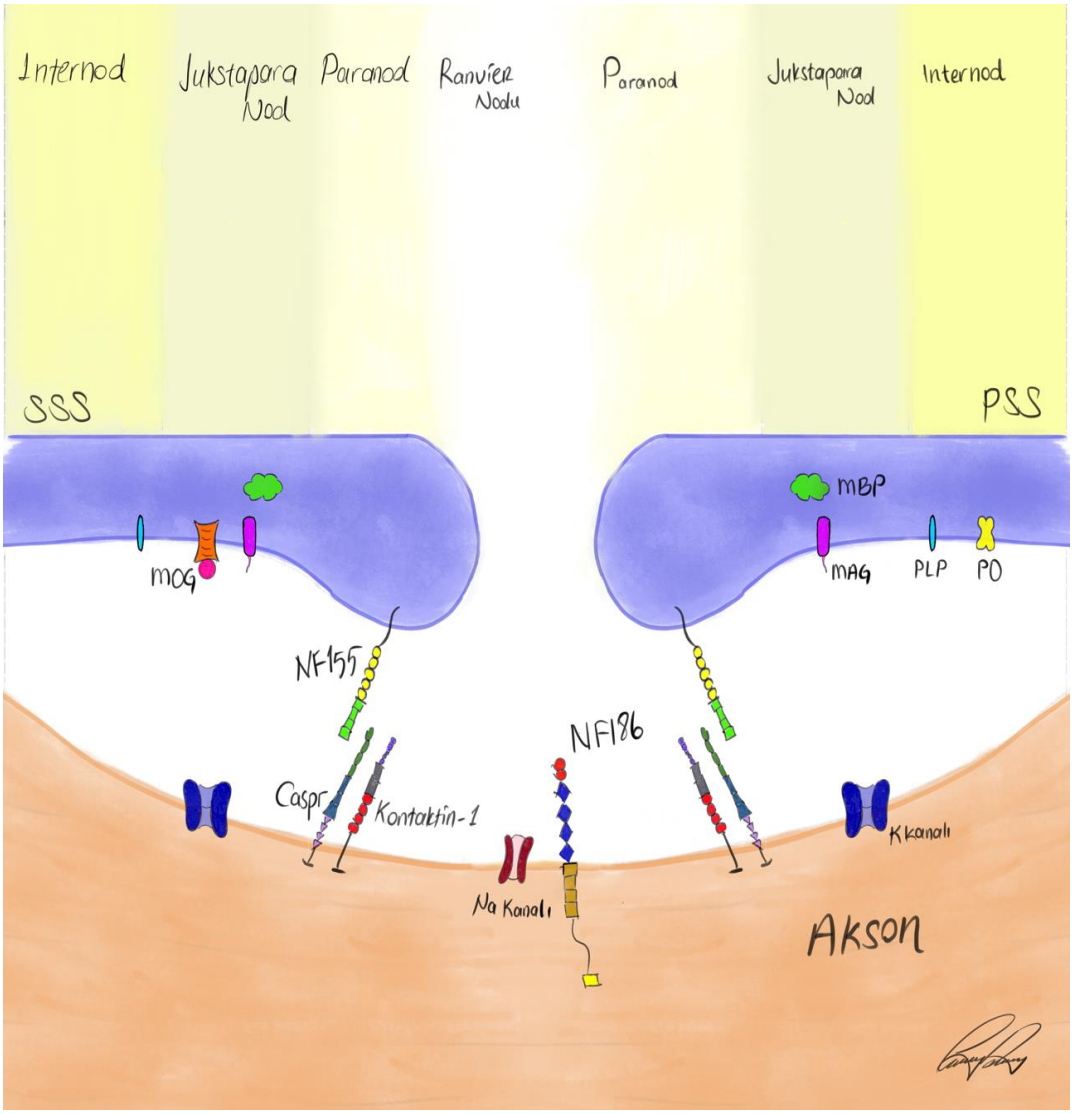
Santral ve periferik sinir sistemlerinin benzeyen ve ayrışan yönleri mevcuttur. PSS de nodal alan Schwann hücrelerinden köken alan mikrovilluslarla doluyken, SSS'de nodal alan oligodendrositlerden oluşur ve mikrovillus yapısı göstermez. Glial

NF-155, PSS'de Schwann hücrelerinin paranodal kısmından ve aynı zamanda SSS'nin oligodendrositlerinde eksprese edilir. Paranod alanda ise tek fark NF-155'in, PSS'de ankrin B ile SSS'de ankrin G ile etkileşime girmesidir (49).

Nörofasin bir nodal-paranodal hücre yüzey glikoproteinidir. NF-155 diğer hücre yüzey yapışma proteinleri gibi glikoprotein yapısındadır ve 8 glikolizasyon bölgesine sahiptir. NF-155 antikorları IgG4 ailesindendir. IgG4 toplam Ig miktarının %5'ini oluşturur. IgG4'ün en önemli yapısal özelliği komplemanı aktive edememesidir, bu durum etiyopatogenez ve tedavi algoritmaları için önemlidir.

2.10. MOG ANTİKORU

Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) memelilerin oligodendrositlerinde bulunan imünoglobulin süper ailesinden bir glikoproteindir. SSS'nin miyelin kılıfında tespit edilmiştir (50). Görevleri arasında hücre adezyonunu sağlama, mikrotübül stabilizasyonu, miyelin kılıfla immün sistem arasında iletişim kurmak ve kompleman kaskadını aktive etmek yer almaktadır. Bir çalışmada insan MOG'unun molekül ağırlığı 28 ve 58 kDa olan iki ana banttan ve 35 kDa olan küçük bir banttan oluştuğu gösterilmiştir (51). Fare ve sıçanlarda yapılan bir çalışmada MOG antikorları enjeksiyonunun otoimmün ensefalomiyelit üzerine etkileri gözlenmiş, klinik ve patolojik değişiklikleri hızlandırdığı saptanmıştır (50). Bu durum özellikle akut otoimmün ensefalomiyelitte gözlemlenmeyen demiyelinizasyon ve hiperakut inflamatuar yanıtla ilişkilendirilmiştir (50). MOG-IgG keşfi 2007 yılında ADEM tanılı hastalarda radyoimmün test yöntemi ile gerçekleşmiştir (52). Relaps ve demiyelinizasyonun antikor uygulanmasıyla uyarılabileceğinin gösterilmesi demiyelinizan hastalıklarda antikor ilişkisi konusunda yeni kapıların açılmasını sağlamıştır. MOG-IgG son 10 yıldır ve günümüzde canlı hücre bazlı analizlerle saptanmaktadır. Düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle ELİSA yöntemi ile bakılması önerilmemektedir (53). MOG-IgG, IgG1 izotipindedir ve periferik orjinlidir, intratekal orijinli değildir (54). MOG-IgG için tercih edilen örnek türü serumdur, fakat son MOGİH tanı kriterlerinde BOS örneğindeki pozitifliğe de yer verilmiş bu konu ile ilgili veriler umut verici olmakla beraber henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

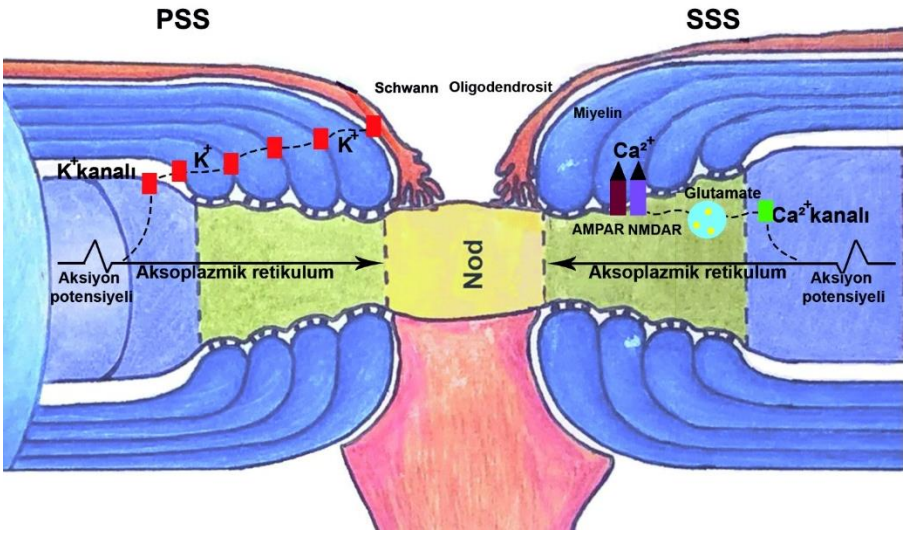


Şekil 1. SSS ve PSS'nin miyelinli aksonal kısmda ve miyelinsiz ranvier nodunda ortak bulunan ve ayrışan protein yapıları

2.11. CCPD (KOMBİNE SANTRAL VE PERİFERAL DEMİYELİNİZASYON)

Kombine santral ve periferik demiyelinizasyon (CCPD) aslında eski yıllarda olgu raporu şeklinde yayınlanan fakat ortak etiyopatogenez mi yoksa tesadüfi olarak mı bir arada görüldüğü hakkında fikir birliği olmayan bir durumdur. Son yıllarda daha geniş hasta sayısı ve taramalarla sahip olunan bilgiler artsa da halen nadir görülen ve gizemini koruyan bir hasta grubunu oluşturmaktadır. KİDP tanılı hastalarda NF-155

antikoru saptanması bu hastalarda santral demiyelinizasyon ve kombine demiyelinizan hastalık açısından anlamlı bulunmuştur (55). NF-155'in hem SSS'de hem PSS'de bulunmasının muhtemel patogenezi açıklayabileceği düşünülmektedir. Anti-NF 155 pozitif KİDP hastalarında subklinik olarak optik sinir ve beyaz cevher tutulumu gözlenebilmektedir (56), bu da bize kombine demiyelinizan hastalığı düşündürür. Bu kavramla ilişkili diğer bir tanımlanan antikor ise MOG antikorudur. MOGİH hastalarının küçük bir kısmında periferik sinir tutulumu gözlenebilmektedir ve bu durumda yine kombine demiyelinizan hastalığı akla getirmektedir. CCPD olarak tanımlanan hastaların kraniyal MRG'lerinde demiyelinizan lezyonlar, optik sinir tutulumu, spinal kordda demiyelinizan lezyon veya miyelit bulgularına ek olarak elektrofizyolojik incelemelerde periferik sinirlerde demiyelinizasyon izlenmektedir. Tedavide ise genellikle IVIG ve rituksimab (RTX) tercih edilmektedir. CCPD kısaltması, kombine santral ve periferik demiyelinizasyonu tanımlamaktadır. Bu tanımlama belki de etkili olan şey her iki sistemdeki ortak noktalar olduğunu düşünmekteyiz.



Şekil 2. SSS ve PSS'de aksiyon potansiyeli iletimi (Periaksonal bölgenin SSS ve PSS'de sinaps görevi gördüğü öne sürülmektedir. PSS'de aksiyon potansiyelinin oluşmasıyla voltaj kapılı K+ kanalı açılır ve bu durum periaksonal bölgeye potasyum akışına neden olur. Potasyum miyelin kılıfları tarafından alınır ve sonunda nodal aksonal voltaj kapılı K+ kanalları yoluyla miyelinden çıkar. SSS'de ise aksiyon potansiyelinin gelişiyle voltaj kapılı periaksonal kalsiyum (Ca2+) kanalı, aksoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını başlatır. Bu, durum glutamatın periaksonal bölgeye salınmasıyla sonuçlanır ve glutamat miyelin içindeki Ca2+ salınımını uyarmak için miyelin AMPA ve NMDA reseptörlerine bağlanır.)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 02.02.2023 tarihli toplantısında 22-120 kayıt numaralı proje değerlendirilmesi ve onayı sonrasında başlanmıştır.

Araştırmaya 01.03.23-01.03.24 tarihleri arasında Sultan 2.Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği ve Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne ilk atak santral demiyelinizan hastalık nedeniyle başvuran hastalar, yeni tanı alan ve/veya takip altında olan KİDP/KİDP varyantı hastalar prospektif olarak dahil edilmiştir.

Katılımcılar poliklinik başvuruları veya servis yatışları sırasında onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma başlangıcında SSS demiyelinizan hastalıkları ve KİDP olarak 2 hasta grubu toplanmıştır, sonrasında CCPD grup belirlenmiştir. Çalışma için gerekli katılımcı sayısı her iki grup için de 53'er kişi olarak hesaplanmıştır. Biz çalışmamıza 55 KİDP hastası, 67 SSS demiyelinizan hastası dahil ettik.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışmamıza; 18-70 yaş arasında olup ilk atak santral demiyelinizan hastalık ön tanısı ile tarafımıza başvuran hastalar ve yeni tanı alan ve/veya takip altında olan KİDP/KİDP varyantı hastalar arasından çalışmaya katılmaya gönüllü kişiler yazılı onam alınarak dahil edildi.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

Çalışmamızda SSS demiyelinizan hastalığı grubunda periferik sinir sistemini etkileyecek otoimmün, inflamatuar hastalığı veya ilaç kullanımının olmaması göz önünde bulunduruldu. Elektrofizyolojik değerlendirme yapılırken tuzak nöropati, pleksopati veya radikülopati olmaması, laboratuar testlerinde ve özgeçmişlerinde vitamin B12 eksikliği, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus,

hipertiroidi, hipotiroidi bulunmaması, polinöropati yapabilecek ilaç veya alkol kullanım hikayesi olmaması, sinir iletim hızını etkileyebilecek herhangi bir sinir tuzaklanması ve kas atrofisinin olmaması dikkate alındı. PSS hasta grubunda ise kraniyal ve spinal alanlarda demiyelinizan lezyona sebep olacak vaskülitik, infeksiyöz, tümöral, inflamatuar, otoimmün hastalıklar dışlandı.

3.3. ÖRNEKLERİN ALINMASI

Santral sinir sistemi demiyelinizan hastalığı şüphesiyle tarafımıza ilk defa başvuran herhangi bir immünsupresif tedavi almamış hastalardan rutin inceleme amacıyla yaptığımız lomber ponksiyon işlemi sırasında 1 cc BOS örneği kuru tüpe alındı. Hastadan alınan periferik kan santrifüj edilerek elde edilen plazma 1 cc olacak şekilde kuru tüpe alındı. KİDP tanısıyla takip edilen hastalardan aynı yöntemle plazma, yeni tanı KİDP hastalığı tanısı koyulan hastalarda plazmaya ek olarak tanı koyma aşamasında yapılan lomber ponksiyon işlemi sırasında 1cc BOS kuru tüpe alındı. Serum ve BOS örnekleri analizlerin yapılacağı zamana kadar -80°C buzdolabında saklandı.

3.4. ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEME

Elektrofizyolojik incelemelerde 2 kanallı Medelek Synergy AT2 cihazı kullanıldı. Olguların ekstremitelerine ve EMG ortam sıcaklıklarına dikkat edilerek cilt ısısının 32-36 derece aralığında olması sağlandı, tüm olgularda muayene öncesi cilt ve elektrot keçeleri temizlenerek cilt direnci en aza indirilmeye çalışıldı. Ekstremiteleri soğuk olan hastalara ısıtma yapıldıktan sonra sinir iletim çalışmalarına başlandı. Çalışma öncesi her bir sinir için standart kayıt elektrot yerleri, distal ve proksimal uyarı mesafeleri belirlendi. Duysal sinir iletim çalışmalarında ortodromik yöntem kullanıldı. Yüzeyel elektrot kullanılarak yapılan kayıtlar, dalga genliğinin daha fazla artmadığı gözlenen supramaksimal uyarı ile toprak elektrotu kullanılarak yapıldı. İncelemelerin hepsi tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. Her hasta için, her iki alt ekstremitede peroneal, tibial motor ve sural duyu sinirleri ile her iki üst ekstremitede median, ulnar motor ve duyu sinirlerinde standart sinir iletim ölçümleri yapıldı (57). Ayrıca F geç yanıtları çalışıldı, normal değerler olarak elektrofizyoloji laboratuarımızın değerleri

kullanıldı. Motor ve duysal sinir ileti çalışmalarında ileti hızının normal değerlerin 2 standart deviasyon (SD) altında olması, amplitüdlerin normal değerlerin 2SD altında olması, motor sinirlerde distal motor latans ve duysal sinirlerde başlangıç latansının normal değerlerin 2SD üstünde uzaması, F latansının normal değerlerin 2SD üzerinde uzaması anormal sinir ileti bulguları olarak kabul edildi. Demiyelinizasyon kriteri için 2021 EFNS/PNS tanı kriterlerinde yer alan latans uzaması, hız yavaşlaması, F geç yanıtı anormalliği, motor blok ve temporal dispersiyon bulguları kabul edilmiştir.

3.5. GÖRÜNTÜLEME İNCELEMESİ

Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati hasta grubunun nöroradyolojik görüntülemeleri 1,5 tesla GE Healthcare SİGNA artist MRG cihazında yapılmış olup Fluid attenuated inversion recovery (FLAİR) ve T2 sekansı baz alınarak yapılmıştır ve demiyelinizan lezyonla uyumlu olup olmadığı açısından değerlendirilmiştir. Demiyelinizan lezyon düşünülmesi halinde kontrastlı inceleme yapılmıştır. SSS demiyelinizasyonu kanıtı için beyin, spinal kord veya optik sinir MRG'de T2 ve FLAİR sekansında artmış sinyal bulunması veya anormal vizüel uyarılmış potansiyel saptanması kullanılmıştır. Yüksek sinyal gösteren görüntüleme bulguları beyin MRG' de <3mm'den küçük migren veya vaskülitik düşündürecek hiperintens lezyonlardan, tümörden, enfeksiyöz patolojilerden, granülomatöz lezyonlardan, vaskülitlerden, vasküler malformasyondan, iskemiden ayırt edilmiştir.

3.6. CANLI HÜCRE BAZLI ANTİKOR ÇALIŞMASI

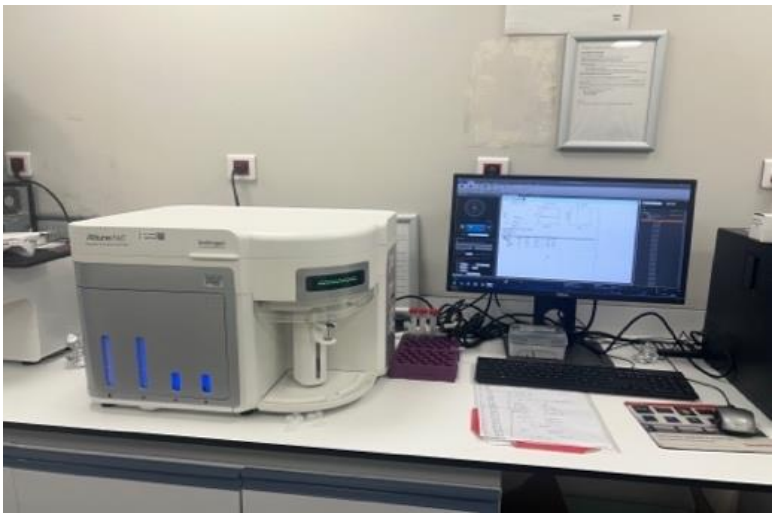
Canlı hücre bazlı antikor çalışması gözlemciden bağımsız, kesin ve güvenilir bir tespit yöntemidir. Bu yöntemle MOG/NF antikor tespitinde MOG/NF eksprese eden hücrelere ve kontrol hücrelerine serum bağlanması niceliksel olarak akış sitometrisi ile değerlendirilir. Çalışmamızda SSS demiyelinizan hastalığı ön tanısıyla tetkik ettiğimiz ve klinik, laboratuar, radyolojik olarak MS dışı SSS demyelinizan hastalığı şüphesi yaratan olgulara MOG antikoru ve tüm KİDP hastalarına NF-155 antikoru canlı hücre bazlı yöntemle bakılmıştır. Belirlenen BOS ve serum örneklerinde bu antikorlar Koç Üniversitesi Hastanesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi'nde (KUTTAM) tetkik edilmiştir. Canlı hücre bazlı antikor tayini çalışmasında ilk

basamak DNA transfeksiyonudur. Bu işlemde 'HeLa' hücreleri kullanılmıştır. HeLa hücreleri; serviks adenokarsinom tanısı olan Henrietta Lacks'den alınan bir rahim ağzı doku örneğinden çoğaltılan ve günümüze kadar ulaşan ölümsüz olarak belirtilen hücre serisidir. HeLa hücreleri C-terminalinden geliştirilmiş yeşil floresan proteinine (GFP-N1) veya tek başına GFP'ye (kontrol hücreleri) insan MOG/NF proteini ile transfekte edilir. Transfekte edilip hazırlanmış canlı MOG/NF ve GFP hücresi -80 derecede dondurularak saklanır, sonrasında kullanılacağı zaman 37,5 derecedeki havuzda birkaç dakika bekletilerek eritilir. Kontrol grubu olarak antijenden yoksun canlı hücreler olan GFP kullanılır. İşlem başlangıcında canlı hücreler glukozdan zengin dimen solüsyonuna koyulup 400-500 devirde 4-5 dk kadar santrifüj edilir (Şekil 3. Beckman coulter Allegra X-12R santrifüj cihazı). Bu şekilde canlı hücreler tüpte dibe çöker ve üstteki kısım atılır. Elde edilen çökelti canlı hücreyi boyayan tripan blue ile boyanır. Toma lamında canlı hücreler sayılır, tetkik edilecek hasta sayısına göre gerekli olan canlı hücre hesaplanır. Yeterli sayıda hücre elde edildikten sonra dimen glukoz solüsyonu ile birlikte bulunan hücreler (8x12) 96'lık plakaya sırasıyla MOG/NF ve GFP olacak şekilde aktarılır. Plakada bulunan materyaller 4 C°'de 500 devirde 5 dk santrifüj edilir. Üstteki pembe renkli dimen glukoz tekrar atılır. Plaka bu durumda iken buzda bekleyen Dulbecco's Phosphate Buffered Saline ile yıkama yapılır. Santrifüj ve yıkama işlemi 3 kez tekrarlanır sonrasında hasta örnekleri serum ve BOS olarak eklenir. Bu aşamada buzda ve karanlıkta 45 dakika inkübasyona bırakılır, sonrasında yine 500 devir 4 derecede 5 dk santrifüj edilir ve 3 kez daha yıkama ve santrifüj tekrarlanır. Bu işlem tamamlandıktan sonra plakadaki örneklere sırasıyla biyotin, strepdovidin ve propidium ioid eklenir. Biyotin eklendikten sonra 30 dk inkübasyona bırakılır, sonrasında 3 kez santrifüj ve yıkama yapılır. Sonrasında streptovidin eklenir yine 30 dk inkübasyona bırakılır, 3 kez santrifüj ve yıkama işlemi tekrarlanır. En son immünfloresan cihazına okutulan tüplere propidium ioid eklenir ve plakadaki örnekler önce yıkama yapılır sonrasında immünfloresan tüplerine aktarılır. Son aşamada örnekler İnvitrogen Attune Nxt Flow Sitometri (Şekil 4.) cihazında okutulur ve immünfloresan analizleri yapılır. MOG antikoru negatif, düşük-orta ve yüksek pozitif örnekler kontrol grubu olarak kullanılır. NF- 155 antikoru için ise sadece pozitif ve negatif kontrolü kullanılır. Testte pozitiflik kriteri ortalama floresans yoğunluk ölçümünün oranı (MFI oranı) ve farkının (MFI farkı) ikisinin de sınır değerin üzerinde

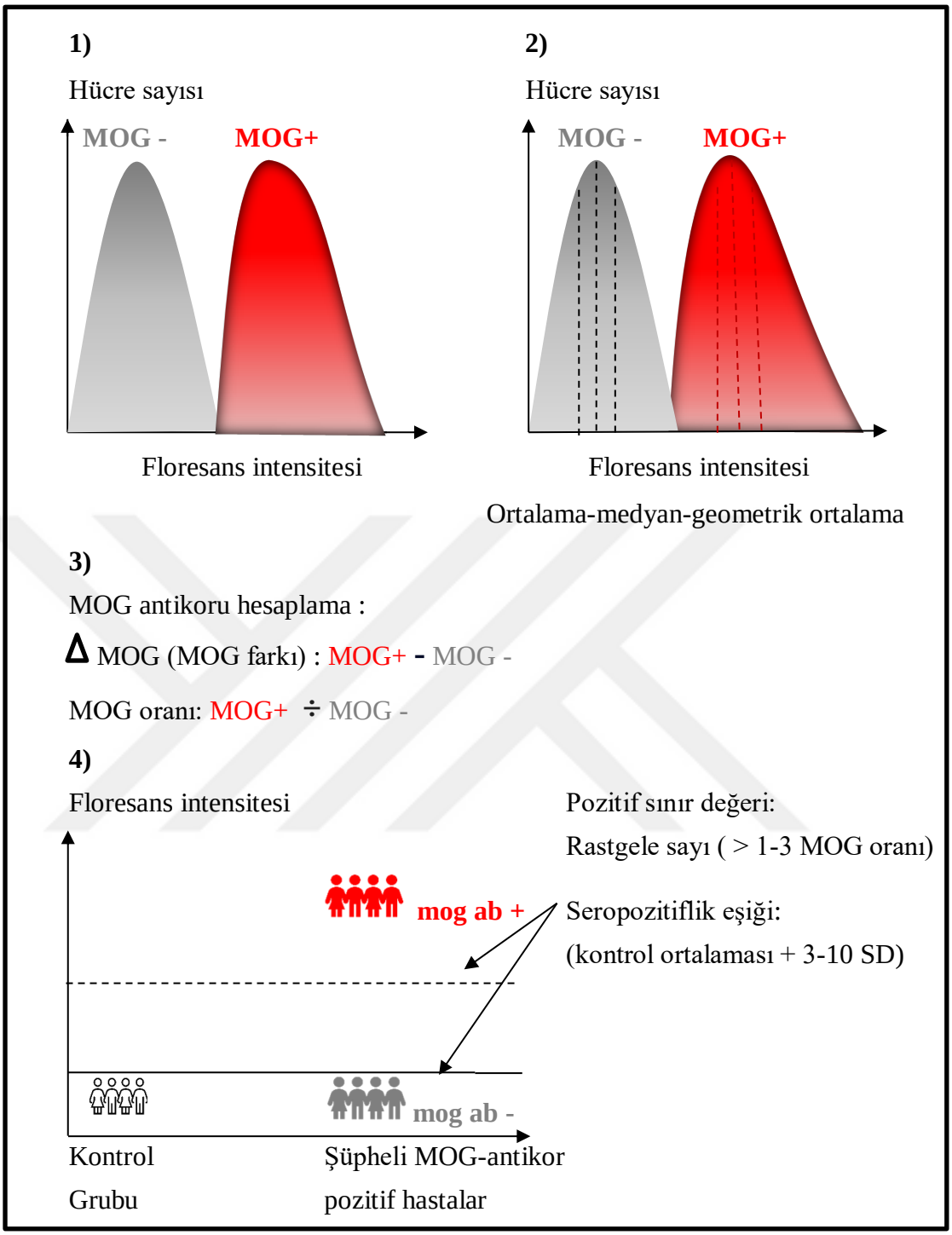
olması olarak belirlenmiştir. Yalnızca bir parametre sınır değerin üzerindeyse sonuç sınırda negatif olarak kabul edilmiştir. Sınır değer ise kontrol örneklerden yapılan ölçümlerin ortalamasına 3 standart deviasyon eklenmesiyle hesaplanmıştır. Sınırda pozitiflik için üst sınır değerinin nasıl hesaplanması gerektiğine dair literatürde bir veri olmadığı için bu değere laboratuvar tarafından tüm sonuçların dağılım grafiği incelenerek karar verilmiştir.



Şekil 3. Beckman coulter Allegra X-12R santrifüj cihazı



Şekil 4. İnvitrogen Attune Nxt Flow Sitometri



Şekil 5. MOG antikor serolojisinin akış sitometrisi canlı hücre bazlı tahlil ile değerlendirilmesi.

1) MOG eksprese eden hücreler (MOG+) ve GFP kontrol hücrelerine (MOG-) numuneler uygulanır.
2) MOG+ ve MOG- hücrelerinin ortalama, medyan veya geometrik ortalama floresans yoğunluğu belirlenir. Ortalama floresans yoğunluğu (MFI) elde edilir.
3) MOG antikorunun MOG'a bağlanması, MOG+ ve MOG- hücrelerin çıkarılmasıyla elde edilen delta MFI (Δ MOG) veya bölünmesiyle elde edilen MFI oranı (MOG oranı) ile ölçülür.
4) Seropozitiflik eşiği isteğe bağlı bir sayı ile belirlenebilir veya bir kontrol grubunun 3-10 standart sapma (SD) üzerinden hesaplanabilir. Eşiğin üstündeki sonuçlar pozitif altındaki sonuçlar negatif kabul edilir.

3.7. ENGELLİLİK ÖLÇEKLERİ

SSS demiyelinizan hastalığı olarak değerlendirilen tüm hastalara EDSS skoru uygulandı (58).

Tablo 9. Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDDS)

Skor	**Açıklama**
0	Normal nörolojik muayene, herhangi bir fonksiyonel sistemde engellilik yok
1-1,5	Engellilik yok, bir veya birden fazla fonksiyonel sistemde minimum belirti var
2-3,5	Hafif engellilik (çift görme, bulanık görme, hafif düzeyde dengesizlik veya yürürken hafif düzeyde aksama)
4	Hastalar 500 metreyi yardımsız ve dinlenmeden yürüyebilir
4,5	Hastalar 300 metre yürüyebilir
5	200 metre yürüyebilir, engellilik tam gün aktiviteyi kısıtlayacak kadar ağır
5,5	Hastalar yürürken ve merdiven çıkarken zorluk çekerler. 100 metre mesafeyi yardımsız, dinlenmeden yürüyebilirler
6	Hastalar 100 metre mesafeyi yardımsız ve dinlenmeden yürüyemezler. Tek taraflı destek ihtiyacı doğar
7-7,5	Tekerlekli iskemlede gününü geçirebilir
8-8,5	Genel olarak tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlıdırlar. Ancak kol ya da kollarını kullanabiliyor
9-9,5	Günlük yaşam aktivitelerinde yardım gereksinimi olan yatağa bağımlı hastalar
10	Ölüm

Kombine santral ve periferik demiyelinizasyon ve KİDP olarak değerlendirilen hastalara Hughes skoru tedavi öncesi ve sonrasında uygulandı (44).

Tablo 10. Hughes fonksiyonellik ölçeği

0	Normal
1	Minimal semptom ve bulgular, koşabiliyor
2	Bağımsız olarak 5 metre yürüyebiliyor, koşamaz
3	Yardım ile 5 metre yürüyebiliyor
4	Sandalye kullanıcısı veya yatağa bağımlı
5	Yardımlı ventilasyon gerektirir
6	Ölüm

3.8. İSTATİKSEL YÖNTEM

Her 3 grupta (SSS, KİDP ve CCPD) verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Normal dağılıma uymadığı için bu 3 grup arasındaki değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Sperman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Sayısal veriler deskriptif analiz ile ortalama ve standart sapma; kategorik veriler frekans analizi ile % olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak $p<0.05$ alınmıştır. Verilerin analizi IBM SPSS versiyon 22 paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 3 hasta grubu tanımladık, bu gruplar; SSS demiyelinizan hastalıkları, KİDP hastaları ve CCPD hastaları olarak isimlendirildi.

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Hasta grubumuzun demografik verilerinin istatistiksel karşılaştırılması **Tablo 11,12'**de yer almaktadır.

Tablo 11. SSS ve CCPD grubunun demografik verileri

	SSS grubu n=62	**CCPD grubu n=10**	**p**
Yaş	32±9	36±14	0.5
Cinsiyet (E/K)	19/43	5/5	0.2

Tablo 12. KİDP ve CCPD grubunun demografik verileri

	KİDP grubu n=50	**CCPD grubu n=10**	**p**
Yaş	58±11	36±14	**0.0001 ***
Cinsiyet (E/K)	40/10	5/5	**0.04 ***
Hastalık süresi (yıl)	3±2	2.8±2	0.7
Diyabetes Mellitus	%66	%11	**0.002 ***

*: $p<0.05$

Hasta gruplarımızdan SSS grubu ile CCPD grubu arasında anlamlı yaş farkı saptanmadı. KİDP grubu ile CCPD grubunu kıyasladığımızda CCPD grubu anlamlı olarak daha genç hastalardan oluşmaktaydı. Cinsiyet olarak baktığımızda ise SSS grubunda kadın hakimiyeti, KİDP grubunda erkek hakimiyeti mevcutken CCPD grubunda farklılık yoktu. KİDP ve CCPD grubunda hastalık süresi açısından anlamlı

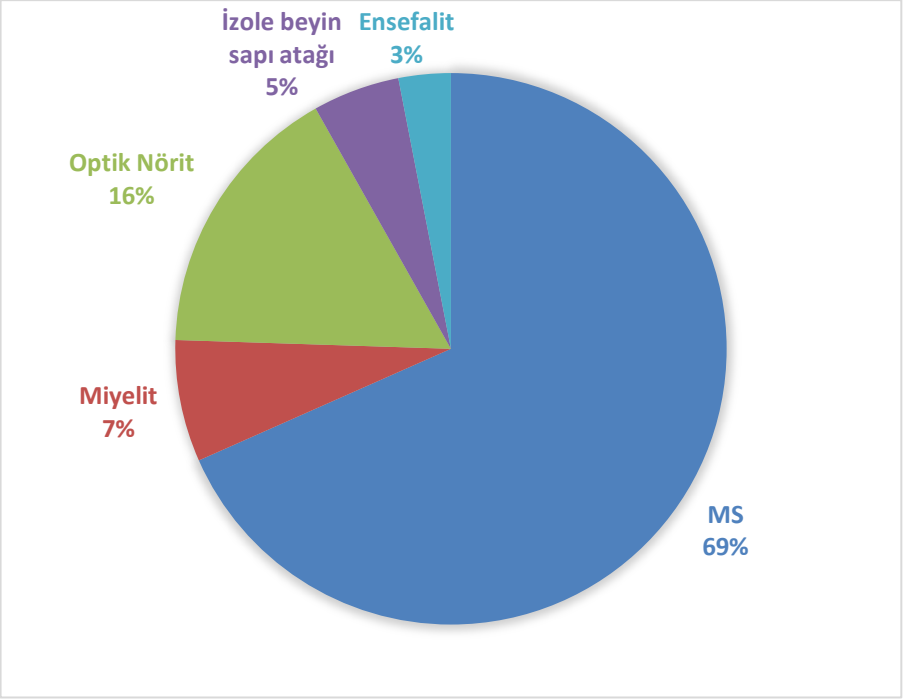
fark bulunmadı. Diyabetes mellitus ile KİDP grubu birlikteliği CCPD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı.

4.2. HASTALIK ÖZELLİKLERİ

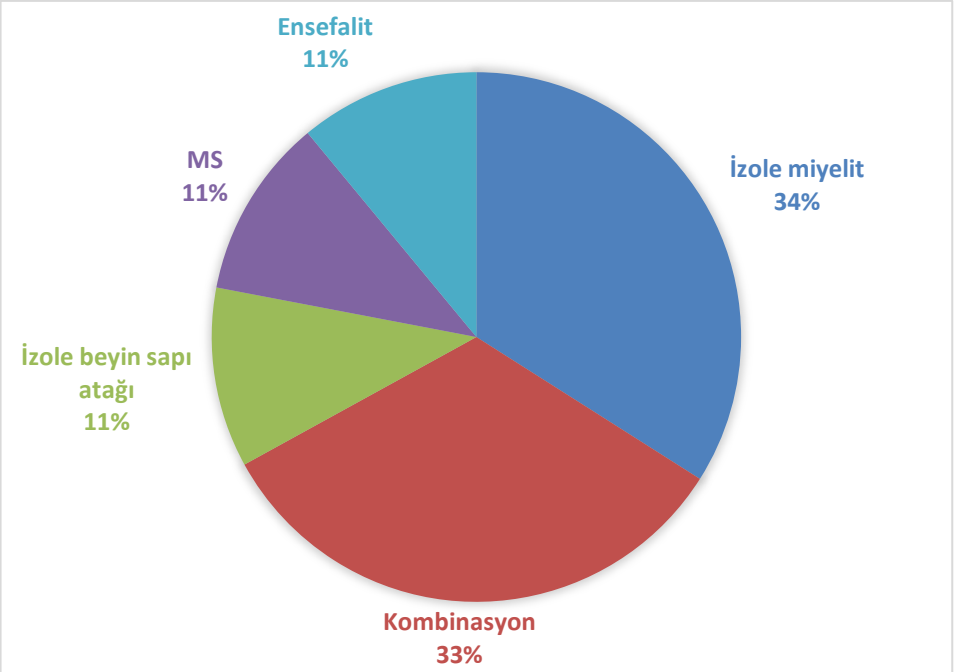
Tablo 13. SSS ve CCPD grubunun klinik özellikleri

	SSS n=62	CCPD n=10	p
MS	%69	%11	**0.0001***
İzole miyelit	%7	%34	
İzole ON	%16	-	
İzole beyin sapı atağı	%5	%11	
Ensefalit	%3	%11	
Kombinasyon	-	%33	

***: p<0.05**



Şekil 6. SSS grubu klinik sınıflama yüzdelik verileri



Şekil 7. CCPD grubu klinik sınıflama yüzdelik verileri

Çalışma grubumuzdan SSS ve CCPD'yi incelediğimizde SSS grubunun %69'u MS tanı kriterlerine uygun bulundu. CCPD grubunda ise en sık izole miyelit ve tabloda belirtilen klinik durumların kombinasyonuna rastladık. İki grupta istatistiksel açıdan anlamlı farklı klinik özellikler saptadık.

Tablo 14. KİDP ve CCPD grubunun klinik özellikleri ve tedavi yanıtı

	KİDP n=50	**CCPD n=10**	**p**
SEYİR			
Akut	%8	%70	**0.0001***
Subakut	%2	-	
Kronik	%90	%30	
SINIFLAMA			
Tipik KİDP	%90	%30	**0.0001 ***
Varyant KİDP	%10	%70	

Tablo 14 (devam). KİDP ve CCPD grubunun klinik özellikleri ve tedavi yanıtı

	KİDP n=50	**CCPD n=10**	**P**
KLİNİK			
Klasik	%48	%30	
Duysal	%22	-	
Motor	%6	%20	**0.007 ***
Tremor +	%12	-	
Ataksi +	%6	-	
Asimetrik	%4	-	
Duysal+ Motor	%2	%50	
TEDAVİ YANITI			
Steroid yanıtlı	%18	%11	
Ivıg yanıtlı	%46	%11	
Steroid ve IVIG dirençli	%30	%11	**0.004 ***
Rituksimab yanıtlı **	%6	%67	

*: p<0.05 **Bu olgular steroid ve IVIg e yanıtsızdır.

Hastalık seyirlerini değerlendirdiğimizde KİDP grubunun bilindiği gibi kronik süreçle ilerlediğini fakat CCPD'lerin %70'inin akut başlangıçlı seyir gösterdiğini görmekteyiz. KİDP grubunda klasik tip çok daha sık izlenirken CCPD grubundaki KİDP , daha çok atipik/varyant olgulardan oluşmaktadır. KİDP grubunda klinik olarak en sık saptanan klasik tiptir, bunu duysal KİDP takip etmektedir. CCPD grubunda ise hastaların %50'si duyu ve motor şikayetler göstermekle beraber klinik açıdan klasik KİDP özelliklerini gösteren hasta oranı %30'dur. Hiçbir CCPD hastamızda tremor,ataksi veya izole duysal kliniğine rastlamadık. Tedavi açısından kıyasladığımızda ise CCPD grubunda IVIG yanıtının daha zayıf olduğu ve tedavi yanıtsızlığı nedeniyle RTX alan hasta oranı %60 iken KİDP grubunda bu oran sadece %3'dür. Seyir, sınıflama, klinik ve tedavi yanıtı açısından CCPD grubu KİDP grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak ayrılmaktadır ($p < 0,05$).

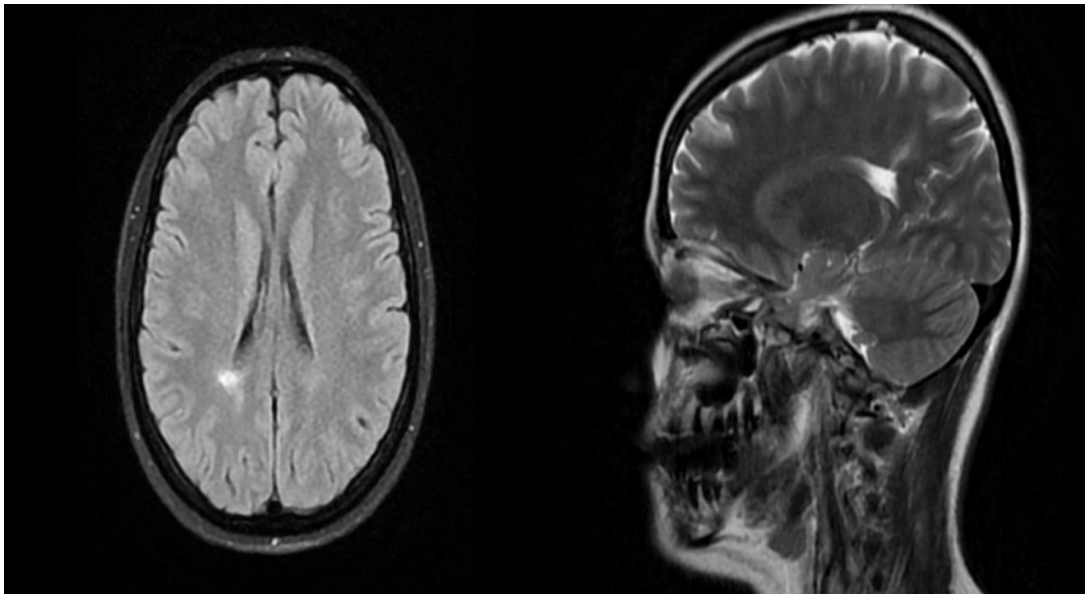
4.3. RADYOLOJİK BULGULAR

Tablo 15. SSS ve CCPD grubunun radyolojik bulguları

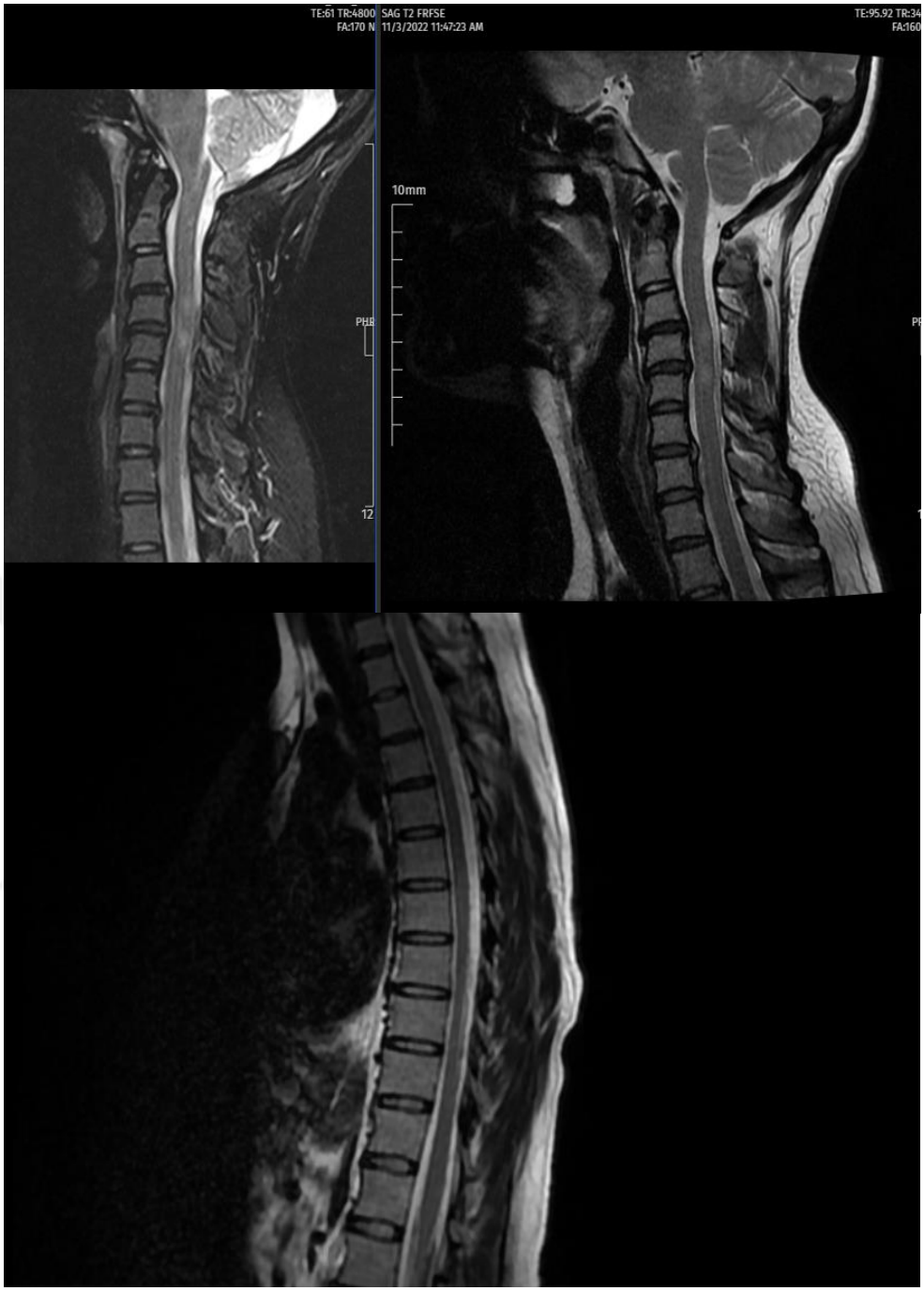
	SSS grubu n=62	**CCPD grubu n=10**	**p**
Kraniyal T2 +	%89	%60	0.2
Spinal T2+	%47	%70	**0.008***
Optik Sinir T2+	%8	%20	0.6
Gd (+) kortikal lezyon	%5,5	%57	**0,02***
Gd (+) spinal lezyon	%24	%50	0.2

*: $p<0.05$

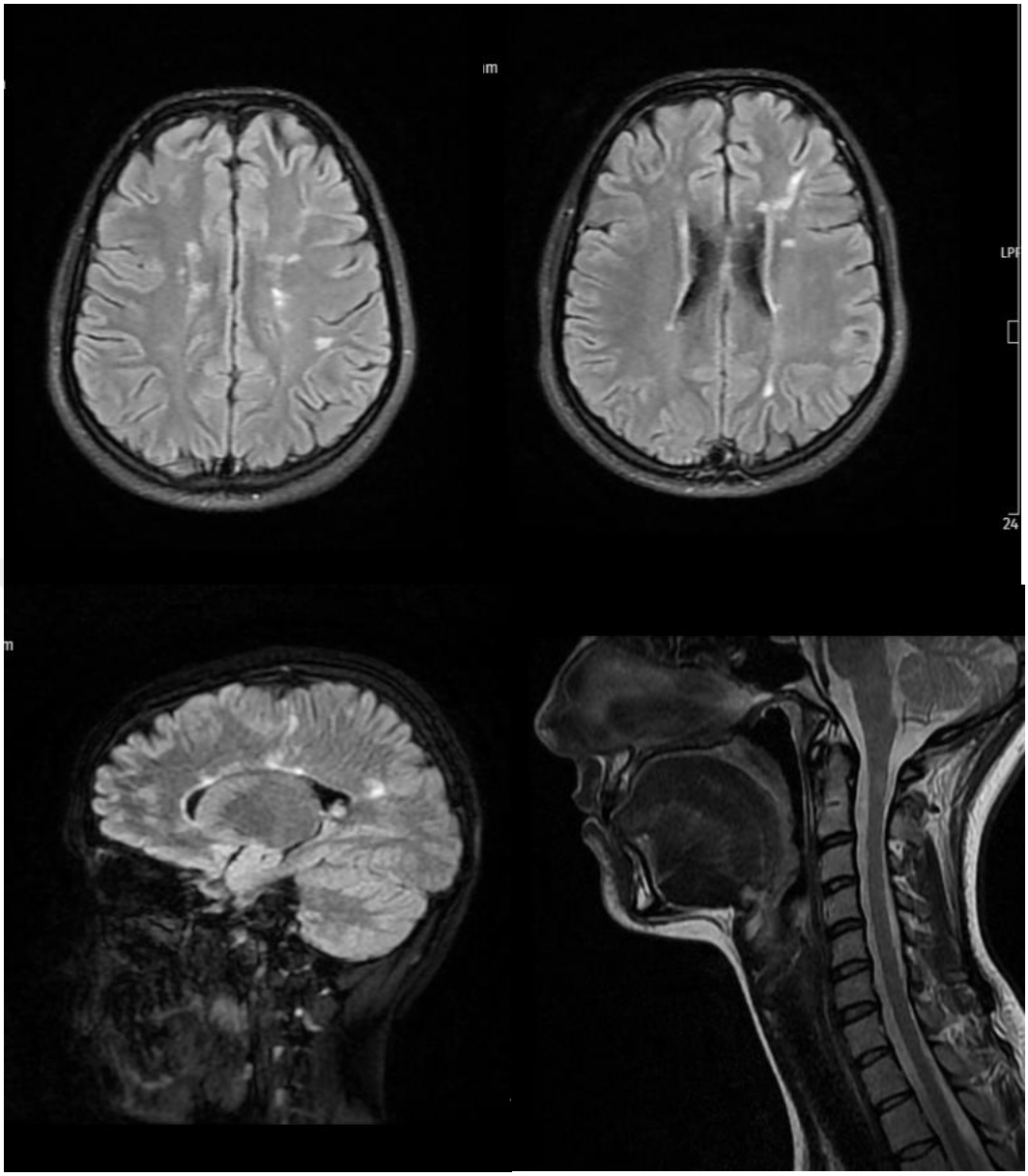
Radyolojik bulguları değerlendirdiğimizde kraniyal T2 ve optik sinir T2 lezyonlarında iki grup arasında anlamlı fark saptamadık. Fakat spinal T2 ve kontrastlanan kraniyal lezyonların varlığını CCPD grubunda daha sık saptadık ve istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Daha sık spinal lezyon saptamamıza rağmen CCPD ile SSS grubu arasında spinal lezyon kontrastlanması açısından istatistiksel açıdan anlamlı bulgu saptamadık.



Şekil 8. CCPD olgumuzun aksiyal ve sagital FLAİR sekans beyin MR görüntüleri



Şekil 9. CCPD olgumuzun servikal torakal sagital T2 MRG görüntüleri



Şekil 10. CCPD olgumuzun kraniyal MR aksiyal ve sagital kesit FLAİR ve servikal sagital kesit T2 sekans görüntüleri



Şekil 11. CCPD hastamızın sagital ve aksiyal kesit torakal T2 MR görüntüleri

4.4. LABORATUVAR BULGULARI

Tablo 16. KİDP ve CCPD grubunun BOS bulguları

	KİDP grubu	**CCPD grubu**	**p**
BOS protein (mg/dl)	76±55	83±76	0.5
IgG index	0.4±0.06	2.2±4	0.5
OKB*			
Tip 1	%79	% 88	0.6
Tip 2	-	%12	
Tip3	-	-	
Tip4	%21	-	

OKB: Oligoklonal band, **IgG :** İmmunoglobulinG

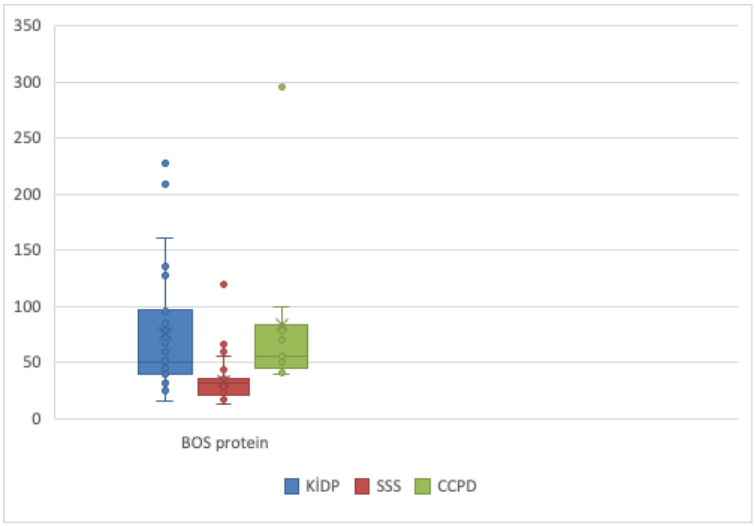
BOS analizlerini yaptığımız KİDP ve CCDP grubu arasında anlamlı istatistiksel fark saptamadık.

Tablo 17. SSS ve CCPD grubunun BOS bulguları

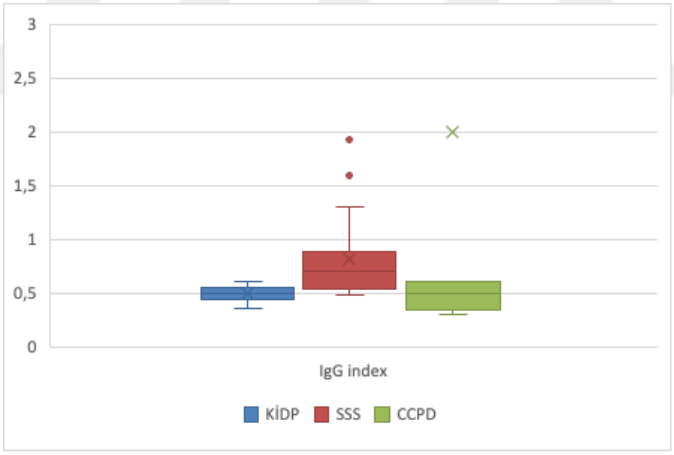
	SSS grubu	**CCPD grubu**	**p**
BOS protein (mg/dl)	33±20	83±76	**0.0001***
IgG index	1.1±1	2.2±4	0.2
OKB			
Tip 1	%43	% 88	**0.02***
Tip 2	%53	%12	
Tip3	%4	-	
Tip4	-	-	

*: p<0.05 OKB: Oligoklonal band, IgG : İmmunoglobulinG

BOS analizlerini yaptığımız SSS ve CCDP grubu arasında IgG index'i karışılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Fakat CCPD grubunda SSS grubuna göre BOS protein değerini daha yüksek ve istatistiksel açıdan anlamlı bulduk. OKB pozitifliğini değerlendirdiğimizde ise SSS grubunda %57 iken CCPD grubunda bu oran %12 idi ve CCPD grubunda SSS grubuna göre OKB negatifliğini istatistiksel olarak anlamlı bulduk.



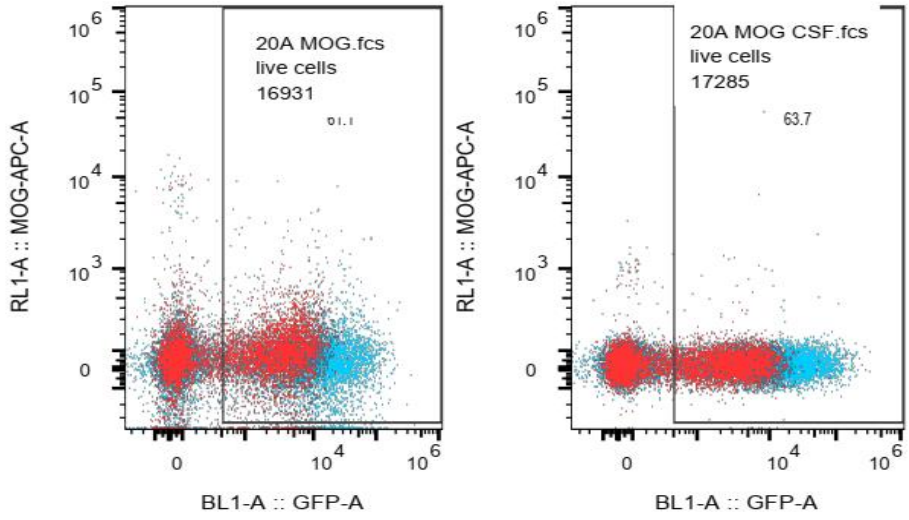
Şekil 12. Çalışma gruplarına göre BOS protein değerleri



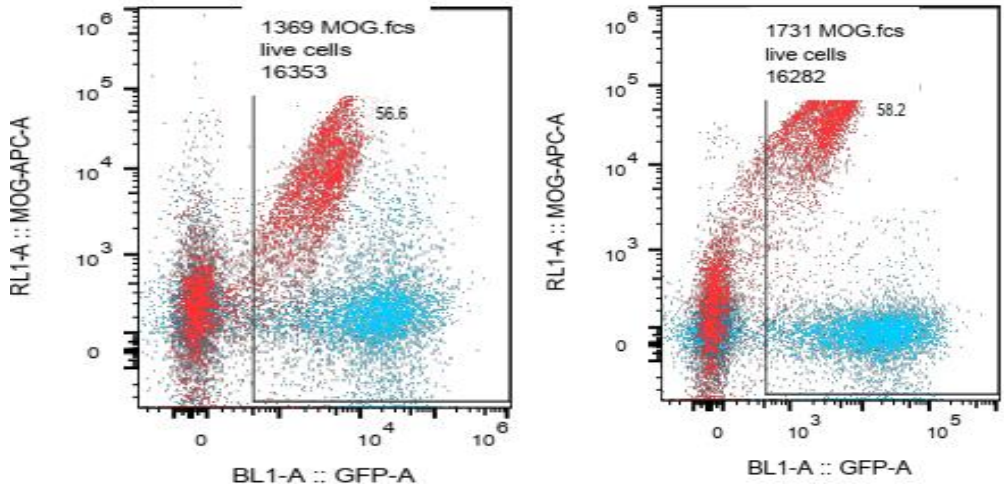
Şekil 13. Çalışma gruplarına göre IgG index değerleri

4.4.1. Canlı Hücre Bazlı Antikor Tayini ve Akış Sitometresi Değerlendirmesi

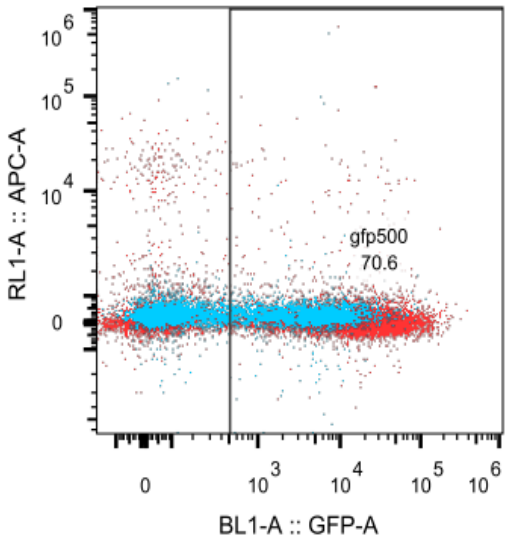
Flow sitometre değerlendirmesinde delta MFI ve MFI oranları dikkate alınınarak seropozitiflik eşiği belirlenir eşik altında kalan görüntüler negatif kabul edilir MOG için görsellerdeki kırmızı renk hasta örneğini, mavi renk ise kontrol GFP hücresini göstermektedir. NF için ise kırmızı renk GFP kontrol hücresini, mavi renk hasta örneğini göstermektedir.



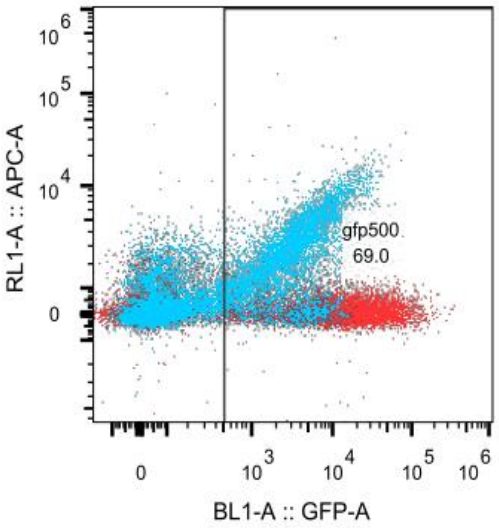
Şekil 14. MOG antikoru negatif kontrol örnekleri



Şekil 15. MOG antikoru serum pozitif kontrol örnekleri

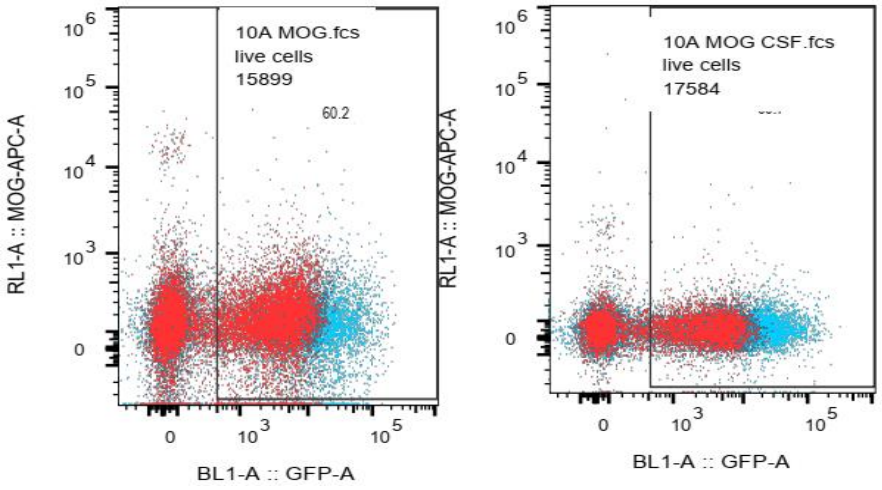


Şekil 16. NF-155 antikoru serum negatif kontrol örneği

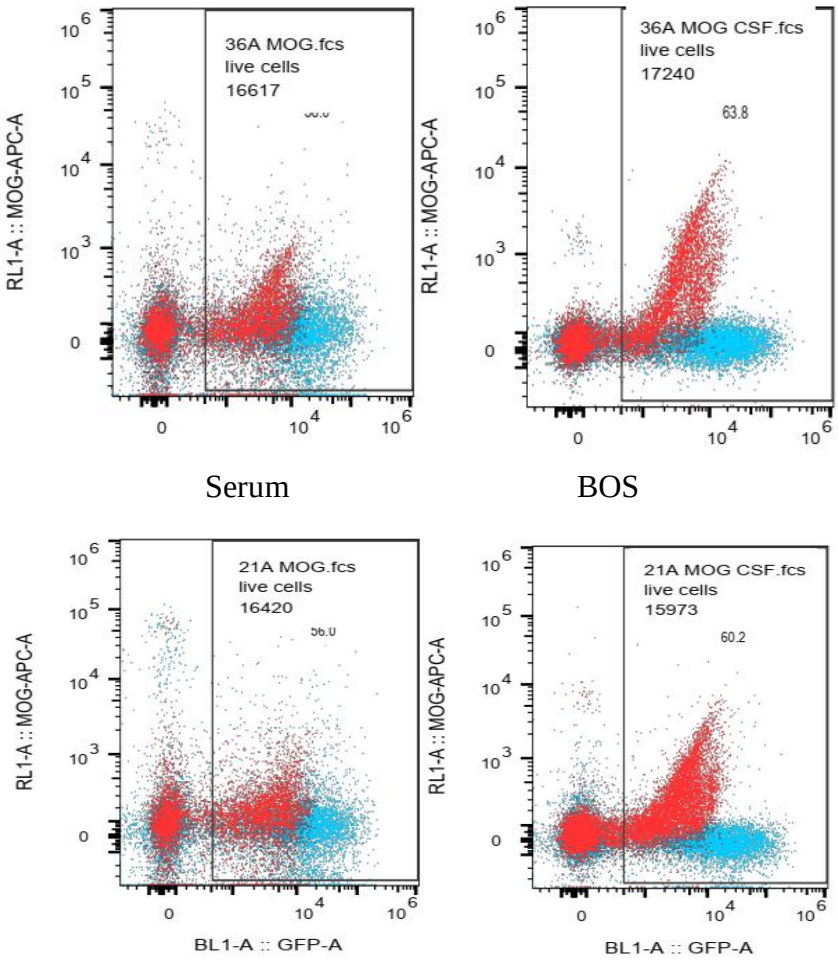


Şekil 17. NF-155 antikoru serum pozitif kontrol örneği

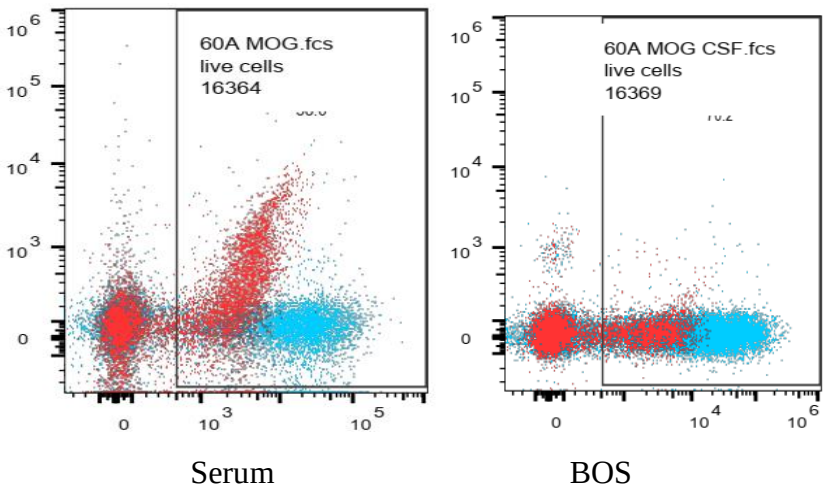
4.4.2. Hasta Sonuçlarımız



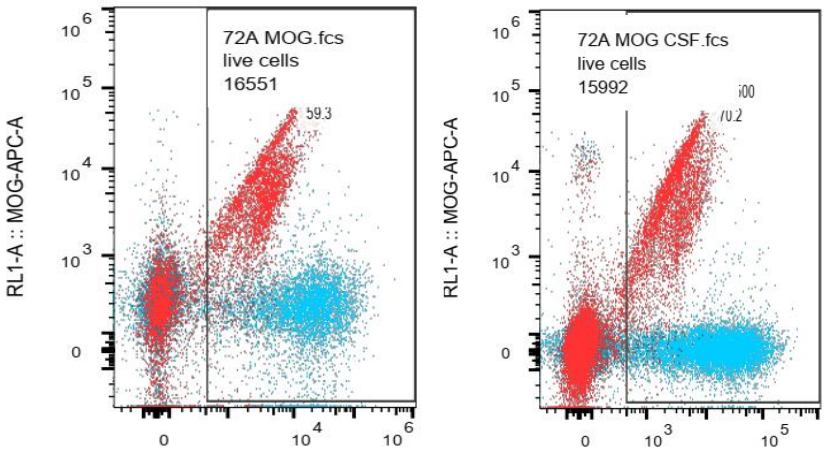
Şekil 18. MOG antikoru serum ve BOS negatif hastamızın sonucu



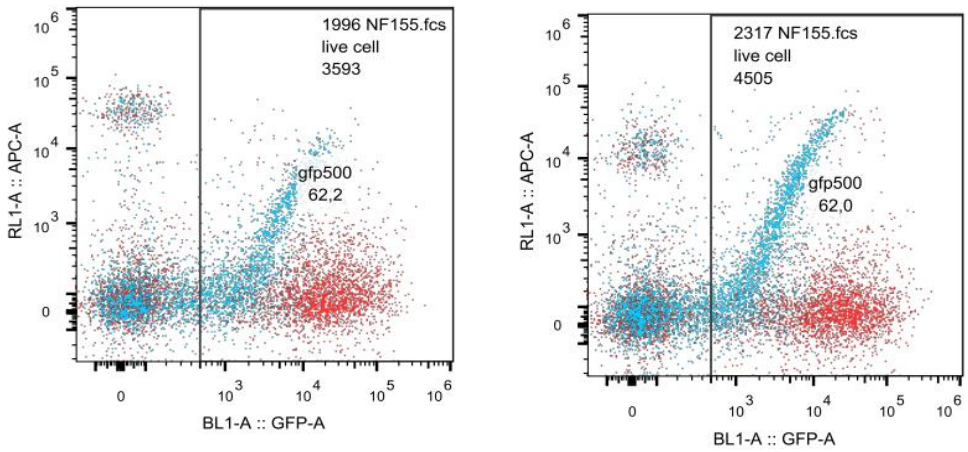
Şekil 19. MOG antikoru serum negatif BOS pozitif hastalarımızın sonuçları



Şekil 20. MOG antikoru serum pozitif ve BOS negatif hastamızın sonucu



Şekil 21. MOG antikoru serum ve BOS pozitif hastamızın sonucu



Şekil 22. NF-155 antikoru serum pozitif hastalarımızın sonuçları

4.5. ELEKTROFİZYOLOJİK ANORMALLİKLER

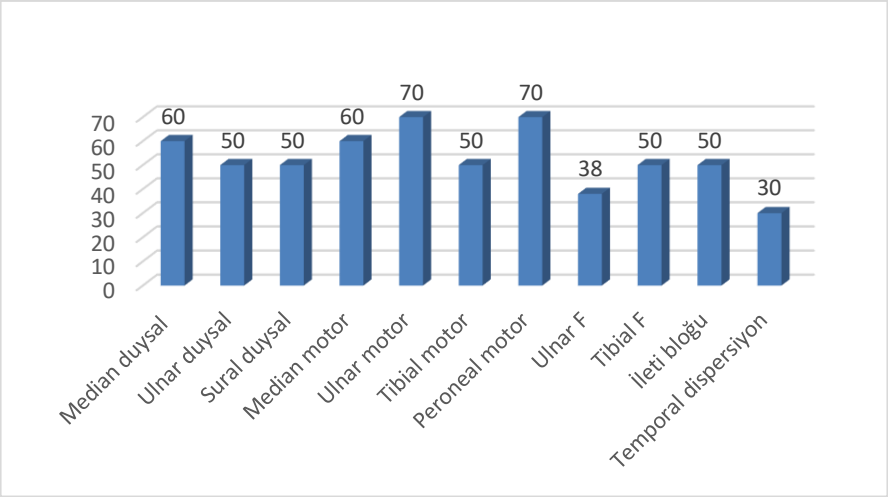
Tablo 18. SSS ve CCPD grubundaki elektrofizyolojik anormallikler

	SSS grubu	**CCPD grubu**	**p**
Anormal median duysal oranı	%18	%60	**0.007***
Anormal ulnar duysal oranı	%7	%50	0.054
Anormal sural duysal oranı	%14	%50	0.1
Anormal median motor oranı	%9	%60	**0.0001***
Anormal ulnar motor oranı	%21	%70	**0.002***
Anormal peroneal motor oranı	%9.5	%70	**0.0001***
Anormal tibial motor oranı	%19	%50	**0.04***
Anormal ulnar F	%0	%38	0.09
Anormal tibial F oranı	%0	%50	**0.02***
Temporal dispersiyon oranı	%0	%30	**0.0001***
İleti bloğu oranı	%0	%50	**0.0001***

*: $p<0.05$

SSS grubundaki sonuçlar laboratuvarımızın normal değerleri ile karşılaştırıldığında en sık ulnar motor, tibiyal motor ve median duysal sinirlerde anormallik saptadık.

SSS grubundaki elektrofizyolojik anormallikler ile cinsiyet arasında istatistiksel fark bulamadık. ($p>0,05$) CCPD ile SSS grubunun elektrofizyolojik anormallikler açısından anlamlı farklılık gösteren özellikleri median duysal, median motor, ulnar motor, peroneal motor, tibiyal F anormalliği, temporal dispersiyon ve ileti bloğu bulunması olarak saptandı. ($p < 0,05$)



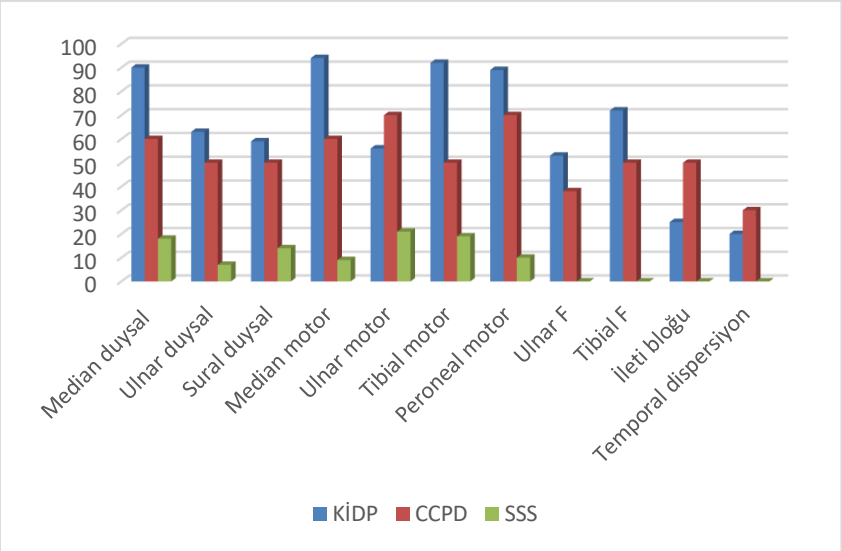
Şekil 23. CCPD grubu elektrofizyolojik anormallikler oranı grafiği

Tablo 19. KİDP ve CCPD grubundaki elektrofizyolojik anormallikler

	KİDP grubu	**CCPD grubu**	**p**
Anormal median duysal oranı	%90	%60	0.1
Anormal ulnar duysal oranı	%63	%50	0.5
Anormal sural duysal oranı	%59	%50	0.7
Anormal median motor oranı	%94	%60	**0.004***
Anormal ulnar motor oranı	%56	%70	0.4
Anormal peroneal motor oranı	%89	%70	0.3
Anormal tibial motor oranı	%92	%50	**0.04***
Anormal ulnar F	%53	%38	0.4
Anormal tibial F oranı	%72	%50	0.3
Temporal dispersiyon oranı	%20	%30	0.4
İleti bloğu oranı	%24	%50	0.09

*: $p<0.05$

KİDP ve CCPD grubunun elektrofizyolojik anormallikler açısından istatistiksel anlamlı farklılık gösteren özellikleri median motor sinir ve tibiyal motor sinir anormalliği olarak saptandı.



Şekil 24. KİDP, CCPD ve SSS grubu elektrofizyolojik anormallikler grafiği

Tablo 20. SSS ve CCPD grubundaki elektrofizyolojik özellikler

	SSS grubu	**CCPD grubu**	**p**
Median duysal latans (ms)	2.5±0.3	2,9±0.6	0.07
Median DSAP amplitüd (mikroV)	40±15	22±18	**0.009***
Median duysal hız (m/s)	57±5	48±10	**0.02***
Ulnar duysal latans (ms)	2.1±0.2	2.6±0.7	0.09
Ulnar DSAP amplitüd (mikroV)	39.9±15	17±12	**0.0001***
Ulnar duysal hız (m/s)	55±5	47±8	**0.01***
Sural duysal latans (ms)	2.7±0.5	2.8±0.5	0.8
Sural DSAP amplitüdü (mikroV)	21±.8	11±6	**0.007***
Sural duysal hız(m/s)	46±6	46±5	0.9
Median DML (ms)	3.2±0.5	4.4±2,5	0.07
Median BKAP amplitüd (mV)	9.8±2	7.4±2	**0.01***
Median motor hız(m/s)	58±5	49±10	**0.01***
Ulnar DML (ms)	2.7±0.7	3.1±0.9	0.1
Ulnar BKAP amplitüd (mV)	9±2	6±2	0.09
Ulnar motor hız(m/s)	61±7	47±11	**0.01***
Peroneal DML (ms)	4±0.6	6.5±4	**0.01***
Peroneal BKAP amplitüd (mV)	5±1	3±1	**0.005***
Peroneal motor hız(m/s)	49±3	37±8	**0.0001***
Tibial DML (ms)	4.4±0.6	6.2±4	0.2
Tibial BKAP amplitüd (mV)	9.2±3	6.3±5	**0.002***
Tibial motor hız (m/s)	45±3	40±7	**0.03***
Ulnar F latansı (ms)	25±2	32±11	**0.04***
Tibial F latansı (ms)	45±5	60±14	**0.0001***

*: $p<0.05$ DML: distal motor latans BKAP: Birleşik kas aksiyon potansiyeli DSAP: Duyu siniri aksiyon potansiyeli

SSS ve CCPD grubundaki elektrofizyolojik verileri karşılaştırdığımızda CCPD grubunda median,ulnar ve sural DSAP amplitüdü ile median, peroneal ve tibiyal BKAP amplitüdünü daha düşük, median ve ulnar duysal hızı ile median, ulnar, peroneal motor hız daha düşük, uzun peroneal DML ve uzun ulnar, tibiyal F latansını istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

Tablo 21. KİDP ve CCPD grubundaki elektrofizyolojik özellikler

	KİDP grubu	**CCPD grubu**	**p**
Median duysal latans (ms)	3.3±0.5	2.9±0.6	0.06
Median DSAP amplitüd (mikroV)	8.9±4	22±18	0.08
Median duysal hız (m/s)	44±7	48±10	0.1
Ulnar duysal latans (ms)	2.8±0.6	2.6±0.7	0.2
Ulnar DSAP amplitüd (mikroV)	10.8±7	17±12	0.1
Ulnar duysal hız (m/s)	44.8±8	47.4±8	0.5
Sural duysal latans (ms)	2.9±0.6	2.8±0.5	0.7
Sural DSAP amplitüdü (mikroV)	11±5	11±6	0.8
Sural duysal hız (m/s)	39±5	46±5	**0.01***
Median DML (ms)	5±1.6	4.4±2	**0.01***
Median BKAP amplitüd (mV)	6.3±2	7.4±2	0.1
Median motor hız (m/s)	43±8.5	49±10	0.07
Ulnar DML(ms)	3.7±1.5	3.1±0.9	0.07
Ulnar BKAP amplitüd (mV)	7±2	6±2	0.3
Ulnar motor hız(m/s)	49±9	46±11	0.4
Peroneal DML (ms)	5.3±1.5	6.3±5	0.8
Peroneal BKAP amplitüd (mV)	2.4±1	3±1	0.2
Peroneal motor hız (m/s)	35.6±4	37±8	0.3
Tibial DML (ms)	6.4±1	6.2±4	**0.04***
Tibial BKAP amplitüd (mV)	2.9±2	6.3±6	**0.006***
Tibial motor hız (m/s)	33±6	40±7	**0.006***
Ulnar F latansı (ms)	35±10	32±11	0.1
Tibial F latansı (ms)	65±9	60±14	**0.006***

*: $p<0.05$ DML: distal motor latans BKAP: Birleşik kas aksiyon potansiyeli

KİDP ve CCPD grubunda elektrofizyolojik anormallikleri karşılaştırdığımızda KİDP grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak sural duysal ile tibiyal motor hızı ve tibiyal BKAP amplitüdünü daha düşük , median DML'yi ve tibiyal F latansını daha uzun saptadık.

4.6. ENGELLİLİK ÖLÇEKLERİ

Tablo 22. CCPD ve KİDP grubundaki tedavi öncesi ve sonrası Hughes fonksiyonellik ölçeği değerlendirmesi

	Hughes tedavi öncesi	Hughes tedavi sonrası	P
CCPD	2,7 ± 0,83	1,6 ±0,7	**0,023***
KİDP	2,4 ± 0,9	1,6 ±0,9	**<0.0001****

CCPD ve KİDP grubu tedavi öncesi ve sonrasında Hughes skoru ile değerlendirdik. İki grupta da tedavi sonrası Hughes skorunda anlamlı iyileşme saptadık.

4.5. KORELASYON ANALİZLERİ

Tablo 23. SSS grubunda korelasyon analizi

	BOS protein	IgG index	Serum MOG Delta MFI	Serum MOG MFI oranı
Peroneal motor hız	-0.413 (0.02)*			
Median duysal latans		0.335(0.03)*		
EDDS	0.390 (0.03)*			
BOS MOG Delta MFI			0.413(0.01)*	0.352(0.04)*
BOS MOG MFI oranı			0.396(0.02)*	

Sperman korelasyon analizi r(p) * p<0.05

Korelasyon analizinde SSS grubunda BOS proteini ile elektrofizyolojik parametrelerden peroneal motor hız arasında negatif korelasyon saptandı. Yine BOS proteini arttıkça EDDS skorunun arttığı saptandı. IgG indeksi arttıkça median duysal latansta uzama saptandı. Serum MOG değerleri ile BOS MOG değerleri arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Tablo 24. CCPD grubunda korelasyon analizi

	BOS protein	Hughes skoru (TÖ)
Serum MOG Delta MFI	-0.900 (0.03)	
Serum MOG MFI oranı		0.949 (0.051)

Sperman korelasyon analizi r(p) * p<0.05

CCPD grubunda parametrik veriler arasında yapılan korelasyon analizinde tedavi öncesi Hughes skorları ve serum MOG MFI oranı arasında anlamlı pozitif, BOS proteini ile serum MOG delta MFI arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık.

Tablo 25. KİDP grubunda korelasyon analizi

	Hastalık süresi	Yaş	BOS protein
NF Delta MFI	0.329 (0.02)*		0.588(0.01)*
NF MFI oranı	0.306 (0.03)*		0.656(0.006)*
BOS Delta MFI			0.588(0.01)*
BOS MFI oranı			0.656(0.006)*
Hughes skor (TÖ)		0.372(0.008)*	
Hughes skor (TS)		0.288(0.04)*	

Sperman korelasyon analizi r(p) * p<0.05

KİDP grubunda parametrik veriler arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel anlamlı çıkan parametreler Tablo 26' da gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre hastalık süresi arttıkça serum NF düzeylerinin arttığını; yaş ilerledikçe engellilik skorlarının daha arttığını; BOS protein düzeyi ile gerek serum gerek BOS NF düzeylerinin paralellik gösterdiğini saptadık.

Tablo 26. NF negatif ve pozitif hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	NF negatif grup n=55	**NF pozitif grup n=2**	**p**
Hastalık	3±2	6±2	0.1
Yaş	56±12	24±9	**0.005***
BOS protein	73±52	197±138	**0.005***
T2 lezyon (beyin+spinal)	%9	%100	**0.01***
Spinal lezyon	%3	%100	**0.01***
Kraniyal Gd+	%0	%0	
Spinal Gd+	%2	%50	**0.005***
Temporal Dispersiyon	%20	%100	0.053
İleti Bloğu	%25	%100	0.08

NF pozitif hastalar ile negatif hastaları karşılaştırdığımızda yaş parametresini NF-155 pozitif hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptadık. NF pozitif ve negatif hastaları karşılaştırdığımızda spinal lezyon ve kontrastlanmasını, BOS protein değerini istatistiksel olarak NF pozitif hastalarda anlamlı yüksek bulduk.

Tablo 27. MOG negatif ve pozitif hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	MOG negatif n=31	**MOG pozitif n=5**	**p**
Yaş	31±9	37±13	0.3
BOS protein	36±26	48±20	0.09
EDSS	1.2±1	0.5±0.7	0.3
IgG index	0.7±0.5	3.5±4	0.2
T2 lezyon (beyin+servikal)	%94	%100	0.8
Spinal lezyon	%39	%40	0.9
Kraniyal Gd+	%11	%67	0.1
Spinal Gd+	%25	%75	0.1
OKB			0.7
Tip1	%69	%80	
Tip2	%28	%20	
Tip3	%3	-	

MOG negatif ve MOG pozitif hastaların özelliklerini kıyasladığımızda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptamadık

Tablo 28.1. Tüm CCPD hastamızın demografik, klinik, radyolojik, elektrofizyolojik, laboratuvar ve tedavi özellikleri

	Yaş/ Cinsiyet	Başlangıç	SSS-PSS arasındaki süre	NF-155 Ab (serum)	MOG Ab (serum)	MOG Ab (BOS)	BOS protein (mg/dl)	OKB	IgG index	Tedavi
Hasta M.S.B	18/K	Eş zamanlı	Eş zamanlı	*	+	+	41	Tip1	11,2	RTX**
Hasta M.B.	18/K	Eş zamanlı	Eş zamanlı	+	-	*	294	Tip1	0,48	RTX**
Hasta B.C.	27/K	PSS	2 yıl	+	-	*	99	Tip1	*	RTX**
Hasta I.D.	38/K	SSS	1 yıl	*	-	+	40	Tip2 (şüpheli)	0,61	RTX**
Hasta Ç.A.	60/K	Eş zamanlı	Eş zamanlı	-	*	*	50	Tip1	*	IVIG
Hasta İ.K	33/E	PSS	2 yıl	-	*	*	54	Tip1	0,3	Steroid ve IVIG yanıtsız
Hasta Ş.T.	55/E	SSS	1 yıl	*	-	+	78	Tip1	0,57	RTX başvuru
Hasta F.O.Ö	24/E	PSS	1 yıl	-	+	*	56	Tip1	*	RTX**
Hasta H.A.	43/E	PSS	1 yıl	-	*	*	46	Tip1	0,5	Steroid altında relaps
Hasta T.M.	39/E	Eş zamanlı	Eş zamanlı	-	-	*	70	Tip1	0,35	RTX**

***: Tetkik edilemedi. **: RTX alan hastalar steroid ve/veya IVIG yanıtsızdır.**

Tablo 28.2. Tüm CCPD hastamızın demografik, klinik, radyolojik, elektrofizyolojik, laboratuvar ve tedavi özellikleri

	Beyin MRG	Spinal MRG	2017 McDonald kriterleri	DML uzama	Motor sinir hızında yavaşlama	İleti bloğu/ Temporal dispersiyon	Uzamış F	EFNS/PNS kriterleri	VEP/ SEP
Hasta M.S.B.	Yaygın beyaz cevher ve kortikal hiperintensi Gd+	Panmiyelit Gd+	Kaşılamaz	+	-	-/-	+	Olası	N/-
Hasta M.B.	Yaygın beyaz cevher hiperintensitesi Gd+	Torakal hiperintensite Gd+	Karşılar	+	+	+/+	+	Kesin	+/+
Hasta B.C.	Beyaz cevher hiperintensitesi	Servikal-Torakal hiperintensite	Karşılar	+	+	+/+	+	Kesin	N/+
Hasta I.D.	Temporal Hiperintensite	Servikal-Torakal-Konus hiperintensite Gd+	Karşılamaz	+	-	-/-	+	Olası	N/N
Hasta Ç.A.	Beyaz cevher hiperintensitesi	Normal	Karşılamaz	+	+	-/-	+	Kesin	*
Hasta İ.K	Beyaz cevher hiperintensitesi	Normal	Karşılamaz	+	+	-/-	+	Kesin	*
Hasta Ş.T.	Beyaz cevher şüpheli hiperintesite	Servikal hiperintensite	Karşılamaz	+	+	+/-	+	Kesin	+/*
Hasta F.O.Ö	Beyin sapı hiperintensitesi	Normal	Karşılamaz	+	-	-/+	+	Kesin	*
Hasta H.A.	Beyaz cevher hiperintensitesi	Servikal hiperintensite	Karşılamaz	+	+	+/-	+	Kesin	*
Hasta T.M.	N	Servikal hiperintensite Gd+	Karşılamaz	+	-	-	+	Olası	*/N

***: Tetkik edilemedi.**

5. TARTIŞMA

Kombine santral ve periferik demiyelinizasyon, eş zamanlı veya farklı zaman dilimlerinde hem santral hem periferik sinir sisteminin demiyelinizan özellikte hasarlanması tanımına dayanmaktadır. Bu tanımlama ile ilgili az sayıda hasta grubuyla çalışmalar yapılmıştır, eski yıllarda sadece vaka raporu şeklinde yayınlar mevcutken inceleme tekniklerinin artması, bazı antikorların tanımı ve zaman içinde farkındalığının da artması ile daha fazla hasta sayısı içeren daha geniş çalışmalar literatüre eklenmiştir. Ancak günümüzde halen bu hastalık grubu ile ilgili tanı ve tedavi açısından net kriterler bulunmamaktadır. Bu tanıyla ilgili en geniş çaplı ve kendi kriterlerini belirleyen çalışma Japonya'da yapılmıştır (59).

Santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları arasında en sık saptadığımız MS'tir ve 2020 yılında yapılan bir epiemiyoloji çalışmasında tüm dünyada 2,8 milyon MS hastası olduğuna ve kadın cinsiyetin erkeğe göre 2 kat daha fazla risk altında olduğuna değinilmiştir (9). Diğer SSS inflamatuar demiyelinizan hastalıklarının da birçoğunun kadın cinsiyette daha sık rastlandığı bilmekteyiz. Hastalık başlama yaşı genelde 15-45 yaş arasında değişmekle beraber ortalama 28-31 yaş aralığında saptandığı belirtilmiştir (60). Çalışmamızda SSS grubunda ilk atakla gelen 62 hasta mevcuttu. Kadın ağırlıklı olması, genç yaş grubundan oluşması ve klinik bulguların dağılımı açısından literaürle uyumluydu.

Santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları miyelin kılıfındaki oligodendrosit hasarıyla seyreder ve PSS tutulumu aslında beklenen bir bulgu değildir. MS ve eşlik eden nöropatiler hastalıktan önce, hastalık sırasında veya takip sürecinde sonradan gelişebilmekle beraber hastalıktaki engelliliği arttırabilmektedir. MS ve ona eşlik edebilecek nöropatiler; subklinik elektrofizyolojik değişikliklerden, KİDP kriterlerini karşılayacak demiyelinizan polinöropatilere ve diğer polinöropati tiplerine kadar geniş bir aralıktadır. Bu konudaki yayınlar incelendiğinde MS hastalarında polinöropati insidansının %5 ile 45 arasında olduğu görülmektedir (61–63). Bizim çalışmamızda SSS grubunda laboratuar kontrollerine göre anormallik saptadığımız elektrofizyolojik bulguların dağılımı %9-21 arasında değişmektedir.

Multipl skleroz hastalarında periferik sinir iletim çalışmalarının yapıldığı ve bulguların klinik özelliklerle karşılaştırıldığı çalışmalar az da olsa mevcuttur. Görgülü ve ark. larının çalışmasında RRMS hastalarında kontrollere göre peroneal sinir distal motor latansı uzun, ileti hızı yavaşlamış, median, ulnar, tibial F latansları uzun, duysal median ileti hızı yavaş bulunmuştur. Yazarlar özellikle motor ileti incelemelerinde demiyelinizan özellikler saptandığı, fakat bu elektrofizyolojik anormalliklerin klinik bir bulguyla korelasyon göstermediği, MS hastalığında ortak bir patogenez ile SSS ve PSS etkilenimi olabileceğinden bahsetmişlerdir (64)

Gökpınar ve ark. larının çalışmasında RRMS ile birlikte SPMS hastaları da dahil edilmiş ve 50 hastanın 12'sinde (%24) polinöropati lehine bulgu saptanmıştır. Bu bulguların yaş, hastalık süresi, atak sayısı ve EDSS skoruyla ilişkili olmadığı, sadece erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmiştir (65). Pogorzelksi ve ark. larının çalışmasında 70 MS hastası değerlendirilmiş, %74,2'sinde en az 1 sinirde PSS tutulumuna yönelik bulgu, %42,8'inde ise birden fazla sinirde anormallik izlenmiş, aksonal ve demiyelinizan özelliklerin birlikte olduğu, duyu liflerinin motor liflerden daha fazla etkilendiği belirtilmiştir. Elektrofizyolojik bulgularla özürlülük skorları, nüks sıklığı ve hastalık süreleri arasında ilişki saptamadıklarını açıklamışlardır (66). Bizim çalışmamızda tibial motor ve ulnar motor sinirlerde sırasıyla %19 ve %21 anormallik saptanırken, median duysal %18, sural duysal sinir çalışmasında anormallik %14 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda motor sinirlerde etkilenme daha fazla oranlardadır. Elektrofizyolojik bulgularla EDDS skor, engellilik skorları arasında ilişki çalışmamızda da saptanmamıştır. Ayromlou ve ark. ları farklı olarak motor sinirlerde aksonal etkilenmenin daha belirgin olduğunu, hastalık seyrinin uzunluğu ile korele olduğunu belirtmişlerdir (67). Çalışmamızda ilk atakla gelen SSS hastaları dahil edildiği için hastalık süresi ile elektrofizyolojik değişikliklerin ilişkisi hakkında yorum yapamayız.

Nöropatik şikayetleri olan 22 MS hastasının dahil edildiği bir çalışmada elektrofizyolojik incelemelerde 10 hastada anormallik saptanmış ancak duysal şikayetlerle elektrofizyolojik anormallikler arasında korelasyon bulunamamıştır. (62). Duyu ve motor sinir liflerinin tutulumunun karşılaştırıldığı başka çalışmalarda, motor liflerdeki etkilenmenin duyu liflerindeki etkilenmeden daha belirgin olduğu belirtilmiştir (68)(69). Bu görüşlerin aksine 2003 yılında Türkiye'den bir

elektrofizyoloji çalışmasında ise 20 MS ve 15 kontrol grubuyla iletim incelemeleri yapılmış ve hasta grupta ulnar ve sural amplitüdler düşük ve sural ile tibiyal sinir iletim hızı yavaş olarak bulunmuştur. MS hastalarında elektrofizyolojik anormallikler %15 ile 20 arasındaki oranlarda izlenmiştir. Fakat yazarlar sağlıklı kontrollerde de bu sıklıkta anormallik saptandığı ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ileri sürmüştür (70). İki bin yirmi iki yılında 20 RRMS tanılı hasta ve 25 kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada median, tibiyal, peroneal ve sural sinirleri değerlendirirmiş, sağlıklı kontrol ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış ve anlamlı fark olmadığı görüşünü desteklemiştir (71). Bizim çalışmamızda bazı literatürlerle benzer olarak en sık ulnar ve peroneal motor iletilerde anormallik saptadık. Hiçbir hastamızda ileti bloğu, temporal dispersiyon ve F latansında uzama saptamadık. Elektrofizyolojik anormalliklerle cinsiyeti karşılaştırdığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadık ($p>0,05$). Pogorzelski ve ark. larının sonuçlarından farklı olarak motor sinir anormalliklerine duyu sinir anormalliklerinden daha sık rastladık ve motor sinir amplitüdlerinde laboratuvar normallerimize göre anlamlı fark bulamadık ($p>0,05$). Birçok literatürde bahsedilen F latans uzamasını ise hiçbir hastamızda saptamadık. Emad ve ark. larının çalışmasında 20 MS hastasında tibial motor sinir ileti hızları düşük ve EDDS skorları ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır (72). Bizim çalışmamızda SSS grubu hastalarımızda elektrofizyolojik anormalliklerle EDSS skorunu karşılaştırdığımız korelasyon analizinde anlamlı istatistiksel veri elde etmedik ($p>0,05$). Fakat bu hasta grubundaki korelasyon analizinde BOS proteini arttıkça EDDS skorunun arttığını saptadık. Atak sırasında ve sonrası BOS protein incelemesi yapan EDSS skorlarıyla karşılaştıran bir çalışmada BOS protein artışının yüksek EDSS skoru ve atakla ilişkili olduğu belirtilmiştir (73) . Bizim SSS grubu hastalarımız ilk atakla tarafımıza başvurmuş ve immünsupresan tedavi almamış hastalar olduğu için bu korelasyon sonucumuzu anlamlı bulduk ve BOS protein yüksekliğinin artmış inflamasyon göstergesi olarak engellilik ile ilişkili olduğunu düşündük. Aynı zamanda BOS proteini ile peroneal motor hız arasında negatif korelasyon, IgG indeksi ile median duysal latans arasında pozitif korelasyon saptadık. Bu sonuçlarla ilgili literatürde benzer veriler bulamamakla beraber artmış inflamatuar yanıtın yansıması olabileceğini düşündük.

Santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıklarında saptanan periferik sinir iletim anormalliklerinın nasıl geliştiği ile ilgili birkaç farklı görüş yer almaktadır. Warabi'nin yaptığı bir çalışmada 58 MS ve 28 NMOSH tanılı hasta incelenmiş, hastalarda inflamasyona yol açan T lenfositlerin epitop yayılımı ile periferik sinir sistemine göç ettiği ve bu durumun hastalığın komplikasyonu olarak geliştiği düşünülmüştür. Her iki grupta da periferik sinir iletim çalışmalarında %10 anormallik saptandığı gösterilmiştir (74). SSS hasta grubumuz ilk atakla tarafımıza başvurup yeni tanı alan hastalar olduğu için saptadığımız elektrofizyolojik anormalliklerin hastalık komplikasyonu olmaması, sınırlı ve az sayıda olmakla beraber birlikte gelişen aynı patogeneze bağlı olması muhtemeldir. Bu konunun daha fazla sayıda hasta, farklı tip SSS demiyelinizan hastalıkları, ilk atak, eski hasta olmak üzere incelenmesi gerekmektedir.

Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati, otoimmün inflamatuar polinöropatiler arasında en sık rastlanan hastalık olmakla birlikte 2019'da yapılan bir meta analizde prevalansının 100.000'de 0,7 ile 10,3 arasında değişmekte olduğu gösterilmiştir (75). Bu metaanaliz ve diğer çalışmalar gözden geçirildiğinde KİDP ve diğer otoimmün inflamatuar polinöropatilerin bazıları (örn; AİDP ve multifokal motor nöropati) SSS demiyelinizan hastalıklarından farklı olarak erkek cinsiyet hakimiyeti göstermektedir (76). Ayrıca KİDP'nin insidans ve prevalansı yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır (30). İlerleyen yaşla beraber hastalığın engellilik potansiyeli de artmakta ve tedavi yanıtları azalmaktadır (77). KİDP ve diyabetes bellitus (DM) birlikteliğini incelersek; DM'nin tek başına KİDP sebeplerinden biri olabileceği, DM tanılı hastalarda KİDP sıklığının arttığı ve KİDP hastalarında da normal popülasyona göre daha sık DM saptandığı çalışmalarda gösterilmiştir (78-80). Çalışmamıza 54 KİDP/KİDP varyantı hasta dahil ettik, 50 hastada yaş ortalamasını 57±11, kadın/erkek oranını 10/40, DM birlikteliğini ise %66 olarak bulduk. Çalışma grubumuzda literatürle uyumlu olarak erkek cinsiyet ve ileri yaş popülasyonu hakimiyeti mevcuttu. Hastaların büyük çoğunluğunda DM eşlik ettiğini gözlemledik.

Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati, kronik ve progresif seyirli bir hastalıktır fakat literatürde akut başlangıçlı KİDP tanımlamasına da yer verilmiştir ve KİDP'lerin yaklaşık %13'ünün bu seyiri gösterdiği ifade edilmiştir (81,82).Çalışma grubumuzda hastalarımızın %8'inin akut başlangıçlı KİDP olduğunu, %90'ının tipik KİDP, kalan %10'un ise KİDP varyantı olduğunu saptadık. Hastalarımızın %48'inin KİDP için klasik olan semptomlarla başvurduğunu gözlemledik.

İki bin yirmi bir yılında güncellenen EFNS/PNS klavuzunda klasik ve varyant KİDP'ler dışında seropozitif veya nodopati olarak adlandırılan bir sınıflamadan da bahsedilmiştir. Bu klavuzda Nörofasin (NF) ve KİDP ilişkisinden ve bu birlikteliğin klasik KİDP ile örtüşen ve ayrışan yanlarından bahsedilmiş, CCPD konusundan sadece birkaç cümle ile tanımlamanın çok yeni olduğu ve bu konunun yapılacak daha büyük çalışmalarla aydınlatılabileceğine değinilmiştir (35). KİDP ve NF birlikteliğini gözden geçirirsek; farklı ırk ve hasta kohortlarında belirtilen sıklıkların birbirinden farklı olabildiğini ve geniş bir yüzde aralığı olduğunu görmekteyiz. Çin kohortunda NF-155 pozitif KİDP oranı %21 (83), Avrupa kohortunda NF-140 ve NF-155 ile benzer reaktivitye sahip olduğunu düşündükleri NF-186 antikoru pozitiflik oranı %2 (84),

Amerika Nöroloji Akademisi'nde yayınlanan başka bir kohortta ise NF-155 antikoru pozitifliği %7 (85), Yan'ın 144 hastalık KİDP kohortunda ise NF 155 pozitifliği oranı kohortlar arasında en yüksek prevalansa sahip olarak %22,2 olarak saptanmıştır (86). Birçok farklı çalışmada antikor pozitif KİDP hastalarında tipik KİDP'den farklı özelliklerden bahsedilmiştir. Birçok vaka serisinde NF pozitif KİDP hastalarında sıklıkla tremorun eşlik ettiği belirtilmiştir (1,85,87–89). Aynı zamanda bu hastalarda daha sık ataksi saptanmıştır (1,89,90). Genç yaşta başlangıç ise sadece bazı kohortlarda anlamlı bulunmuştur (85,87,89). Klasik KİDP'ye göre daha yüksek BOS protein değerleri de yine bu hastalarda saptanan bulgular arasındadır (87,89). Bu hasta grubununda tedavi yanıtını incelediğimizde IVIG ve steroid tedavine kısıtlı yanıt veya yanıtsızlık olabileceği, bu iki tedaviye yanıtın zayıf olduğu hastaların plazma değişiminden fayda gördüğü bildirilmiştir (1,85,88–92). Kadoya'nın çalışmasında NF-155 pozitif 11 hastanın 3'ü IVIG tedavisine yanıt verirken, seronegatif 46 hastanın 42'sinde tedaviye olumlu sonuç alınmıştır (89). Bizim hasta serimizde hastalık doğasına da uygun olarak çoğunlukla klasik KİDP vakalarının olduğunu, sadece %10'unun varyant/atipik özellikler taşıdığını saptadık. Klinik özelliklerden ise hastaların %22'sinde duysal KİDP, %12'sinde eşlik eden tremor, %6'sında eşlik eden ataksi, %4'ünde ise asimetri gözlemledik. Serimizde farklı klinik tablo sergileyen KIDP hastalarının hiçbirisinde NF pozitifliği saptamadık. Tedaviler açısından incelediğimizde ise steroid yanıtını %18, IVIG yanıtını %46 olarak saptadık. Hastaların %30'u steroid ve IVIG tedavisine dirençliydi fakat ek olarak farklı bir immünsupresif tedavi vermemiştik. Hastaların %6'sına diğer immünsupresyon tedavilerine yanıtsız oldukları ve ilerleyici hastalık paterni gösterdikleri için RTX tedavisi uyguladık. Bu tedaviyi uyguladığımız hastaların sadece 1'inde Hughes skorunda 1 birimlik düşme elde ettik, diğer hastalarımızda sadece remisyon sağlayabildik. Hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası Hughes skorlarını incelediğimizde her iki parametrenin de yaşın artışı ile istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon gösterdiğini ve literatürle de uyumlu olduğunu saptadık. Yayınlarda ve son EFNS/PNS klavuzunda belirtilen seropozitif KİDP hastalığının özelliklerini gösteren hastalarımız çalışmamızda mevcuttu. Bu nedenle kısıtlı hasta sayımız olmasına rağmen antikor pozitifliği en azından birkaç hastada beklediğimiz bir bulguydu fakat 50 KİDP hastamızın hiçbirinde serum veya BOS örneklerinde NF-155 antikoru

saptayamadık. Tüm KİDP hastalarımızdan sadece 14'ü yeni tanı almıştı ve serum ve BOS örnekleri tedavi öncesinde incelenebildi, diğer hastalarımızın ise tamamı immünsupresif tedavi altındaydı.

Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati grubunda antikor saptayamamış olmamız hakkında birkaç hipotez öne sürebiliriz. İlk görüş olarak Türkiye kohortunda KİDP hastaları için referans alabileceğimiz bir çalışma yapılmamış olması ve bu patolojinin daha çok Uzakdoğu ülkelerinden çıkan yayınlarda daha yüksek oranda bulunması bize genetik ve popülasyon farkının sonuçlarımızda etkili olmuş olabileceğini düşündürmüştür. Diğer görüşümüz ise özellikle klasik immünsupresif tedavilere dirençli ve RTX'den fayda gören hastalarımızda olmak üzere tüm KİDP hastalarımızda NF-155 antikoru saptayamamız tedavi altında antikorun baskılanması olabileceğidir. Anti NF-155 pozitif otoimmun nodopatilerde yapılan bir çalışmada RTX tedavisi sonrasında NF-155 titresinin azaldığı laboratuvar yöntemleriyle kanıtlanmıştır (93). Bu çalışma da bizim fikrimizi desteklemektedir. Son olarak hasta grubumuzda diğer nodal/paranodal antikorları çalışamadığımız için belki de atipik özellikler gösterdiğini düşündüğümüz bu hastaların diğer nodopatilerden olabileceğini düşünmekteyiz. Fakat hasta sayımız bu fikirleri kanıtlayabilmek için sınırlıdır ve daha büyük KİDP hasta gruplarıyla çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati patofizyolojisini incelediğimizde makrofaj aktivasyonu ile miyelin fagositozu ve periferik sinirlerin segmental demiyelinizasyonun olduğunu bilmekteyiz. KİDP patogenezinde maktofajlar, T hücreleri, sitokinler yer almaktadır ve inflamatuar otoimmün bir süreçtir. Makrofajların hangi tetiklenme ile miyeline saldırdığını tam olarak bilinmemekle birlikte bu konuyla ilgili bir görüş miyelin epitoplarının antijen sunan hücre rolü oynayabilen makrofajları uyarması ve fagositozu tetiklemesidir (94). Bu patogenez üzerinden düşündüğümüzde KİDP hastalığında SSS'nin demiyelinizan tutulumu beklenen bir durum değildir. Aynı santral grupta olduğu gibi daha çok vaka raporları ve az hasta sayısı içeren çalışmalarla sınırlıdır. KİDP hastalarında SSS'nin demiyelinizasyonu ile ilgili çalışmalar daha çok nörogörüntüleme üzerine yoğunlaşmıştır ve pozitif bulguların saptanma oranı %4 ile %37 arasında geniş bir yüzde dağılımındadır (95-99). Bu çalışmaları incelediğimizde 1987'de 16 KİDP

hastasının MRG ile incelendiği çalışmada SSS demiyelinizasyonunun kanıtı için periventriküler veya subkortikal beyaz cevherde çapı 3 mm'den büyük, yüksek sinyal yoğunluğuna sahip en az üç beyaz cevher lezyonunun varlığı kriter olarak alınmıştır. Altı hastada demiyelinizan özellikli lezyon saptanmış ve MRG pozitif olan KİDP hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde hastalık süresinin daha uzun olduğundan bahsedilmiştir (p=0,03) (95). Yunanistan'da 2015 yılında yapılan bir çalışmada ise 2009 yılından itibaren KİDP ile takip ettikleri tüm hastalarda beyin, servikal, torakal ve lomber MRG incelemelerini yaptıklarını ve bu hastaları SSS demiyelinizasyonu açısından değerlendirdiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada hiçbir hastada beyin MRG görüntülerinde SSS demiyelinizan hastalıklarını düşündürecek lezyon saptanmamış fakat sadece spinal kord sendromu düşünülen 2 hastada torakal segmentte kordun genişlemesine neden olan hiperintens lezyon izlenmiş ve bu bulgunun SSS tutulumu olduğunu destekleyebileceği üzerinde durulmuştur (100). Bizim KİDP serimizde hiçbir hastada MRG görüntülemesinde demiyelinizan özellikteki lezyon saptamadık. Görüntüleme anormallikleri yaş ve kronik hastalıklara uygun olarak kronik iskemik değişikliklerden ibaretti. Fakat çalışma planımızda her hastanın spinal ve orbita MRG'sinin incelenmesi yer almadığı için bu konudaki verilerimizin yetersiz olduğunu düşünmekteyiz.

Güncel bir radyolojik çalışmada KİDP hastalarında SSS demiyelinizasyonu araştırması için difüzyon tensör görüntüleme (DTG) ve MR spektroskopi (MRS) kullanılmış, DTG'de primidal beyaz cevher, MRS'de ise presantral gyrus metabolik değişiklikleri incelenmiştir. Çalışmada MRS'de presantral gyrusların N-asetil aspartat/kreatinin (NAA/Cr), kolin/kreatinin (Cho/Cr), miyoinositol/kreatinin (ml/Cr) oranları incelenmiş ayrıca kortikospinal traktus incelemesinde fraksiyonel anizotropi, aksiyal yayılım ve ortalama yayılım değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda KİDP hastalarında sağ presantral gyrusda NAA/Cr oranının düşük, ml/Cr oranının yüksek olduğu ve sol presantral gyrusda Cho/Cr oranının yüksek olduğu saptanmıştır. Yazarlar, klinik bulguları olmayan bu hastalarda santral görüntülemelerdeki bu farklılıkların nöron kaybı ve fonksiyon bozukluğuna, ayrıca miyelin hasarı ve gliozise işaret ettiğini belirtmişlerdir. Çalışmanın tartışmasında KİDP hastalarında santral sinir sistemi tutulum bulgularının olduğuna ve KİDP patogenezinde halen bilinmeyen mekanizmalar bulunabileceğine değinilmiştir (101). Bu çalışma hastalarda sadece

rutin beyin MRG ile saptayamadığımız bulguların daha ileri görüntüleme teknikleri uygulandığında elde edilebileceğini ve belki de hastalık mekanizması hakkında yeni kapılar açılabileceğini düşündürmüştür. Aynı zamanda belki de CCPD olarak sınıflandırdığımız hasta grubunda yapılabilecek böyle bir çalışmanın hastalığın patogenezi hakkında daha ayrıntılı bilgi verebileceğini düşünmekteyiz.

Radyoloji çalışmaları dışındaki çalışmaları incelersek KİDP hastalarında SSS tutulumunu değerlendirmek için görsel uyarılmış potansiyelin (VEP), duysal uyarılmış potansiyelin (SEP), motor uyarılmış potansiyelin (MEP) ve optik koherans tomografi (OCT)'nin kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır (102-106). Pinela ve ark. larının çalışmasında 18 KIDP hastasında SEP, MEP, MRG yapılmış, 6 hastada SEP ve MEP anormalliği, 1 hastada nöroradyolojik olarak demeylinizan hastalık bulguları saptanmıştır. Bu hastaların erkek hakim ve engellilik skorlarının daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür (105). Çalışma planlamamızda KİDP grubunda SEP incelemesini dahil etmediğimiz için bu grup hastaların geçmişe dönük tetkiklerini taradık ve 5 hasta ile ilgili veri bulduk. Tibiyal SEP P40 latansının 5 hastada da uzamış veya elde edilememiş olduğunu saptadık. SEP latansının uzamasına birçok durum sebep olabileceği için bu hasta grubunda SSS demiyelinizasyonu açısından yeterli veri sağlayamayacağını düşünmekteyiz.

Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati grubunda VEP incelemesi yapılan bir çalışmada tanı anında ve immünsupresif tedaviden 6 ay sonra hastalar değerlendirilmiştir. Hastların %47'sinde en az bir gözde P100 latansında uzama veya interoküler latans farkında artış saptanmıştır. VEP anormalliği ile nöroradyolojik inceleme karşılaştırılmış ve MRG'de bulunan demiyelinizan lezyonlar ile arasında ilişki saptanamamıştır ($p > 0,05$). Bu çalışmada IVIG tedavi sonrası iki hastanın P100 latansında kısalma izlense de istatiksel olarak tedavi öncesi ve sonrasında değişiklik saptanamamıştır ($p > 0,05$) (106). İki bin yirmi bir yılında KİDP ve VEP incelemesinin yapıldığı çalışmaları inceleyen bir derlemenin ana fikri KİDP hastalarında sağlıklı kontrollere göre uzamış VEP latansı ve azalmış amplitüdün olduğu yönündedir, fakat bu bulguların tedavi ve takip sürecindeki katkıları net olarak kanıtlanamamıştır (107).

Optik koherans tomografisi çalışmalarını incelediğimizde ise en dikkat çekici olanı 2022 yılında yayınlanan Ingwersen ve ark.'larının çalışmasıdır. Bu çalışmaya 22

KİDP hastası dahil edilmiş ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırma yapılmıştır. Toplam ortalama maküla hacminde azalma, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform katmanda incelme açısından KİDP grubunda istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Bu çalışmanın ana fikrinde retina patolojileri ile periferik sinir sistemi arasında ilişki olabileceğine hatta tanımlanmamış ortak antijenin patogenezde yer alabileceğine değinilmiştir. Ayrıca KİDP'nin SSS'deki eşleniği olarak kabul edilen MS hastalarında izlenen bazı OCT bulgularını bu hasta grubunda da gördüklerini fakat KİDP açısından OCT'nin kullanılabilirliğinin bilinmediğinin altını çizmişlerdir. Bu sebeple çalışmacıların son görüşü KİDP ye eşlik eden patolojinin optik sinirden çok retina ile ilgili olabileceği ya da posterior görme yolundaki dejeneratif bir sürecin retrograd yayılımı ile retinayı etkileyebileceğidir (103).

Bizim çalışmamız ve literatürü değerlendirdiğimizde ulaştığımız sonuçlar; çalışmalarda her ne kadar farklı oranlarda SSS demiyelinizasyonunu düşündürecek sonuçlar elde edilse de biz literatür ile uyumlu bulgular saptamadık. İleri görüntüleme tekniklerinin, MEP ve OCT'nin bu hastalardaki farklı etiyolojiyi açıklamada yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca SSS demiyelinizan hastalıkları ve KİDP grubunun yaş, cinsiyet ve diğer eşlik eden hastalıklar açısından da benzer özellik göstermediğini ve bahsedilen bu birlikteliğin tesadüfi olmasının çok mümkün olmadığını savunmaktayız.

Kombine santral ve periferik demiyelinizasyon, daha eski yıllarda bir sinir sistemindeki demiyelinizan hastalık bulgularına bir diğerinin eklenmesi veya iki sinir sisteminde de aynı anda demiyelinizan patoloji saptanması ile ifade edilmekte olup son yıllarda literatürde daha çok CCPD olarak isimlendirilmiştir. Kombine demiyelinizasyon şeklinde ifade eden ilk yazılar ise 1986 ve 1992 yılında Amit ve ark. larının pediatrik vaka örnekleridir (108,109) . CCPD tanımının kullanılması son 15-20 yıl içerisinde gelişmiş ve bu tanımlama hem yetişkin hem de pediatrik grubun yazılarında yer almıştır (110,111). Bu hastalık grubunda sınırlı hasta sayısı ile yapılan çalışmalarda genellikle hastaların erken yaşta olduğu belirtilmiştir ve pediatrik vakalar azımsanmayacak sayıdadır (112). Ogata'nın 40 CCPD'li yetişkin hastayı değerlendirdiği çalışmasında ortalama yaş 31.7±14,1 ve baskın cinsiyet kadın olarak saptanmıştır. Ayrıca CCPD'nin MS'in <%0,52'sini ve KİDP'nin %2,8'ini etkilediğini bildirmişlerdir (59). Cortese'in 31 CCPD vakasını incelediği kohortta 14-82 yaş

aralığındaki hastaların ortalama yaşının 57 olduğunu ve erkek cinsiyeti daha sık saptadıklarını belirtmişlerdir (1) . Wang'ın Çin kohortunda ise ortalama yaşın 47±13, kadın/erkek oranının ise eşit olduğu söylenmektedir (113). Bizim çalışmamızda ise CCPD'li 10 hasta inceledik, kadın ve erkek sayısını eşit bulduk. Ortalama yaşı 36±14 yıl olarak tespit ettik. Hasta gruplarımızdan SSS grubu ile CCPD grubu arasında anlamlı yaş farkı saptamadık ($p>0,05$). KİDP grubu ile CCPD grubunu kıyasladığımızda ise CCPD grubu daha genç hastalardan oluşmaktaydı ve istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlandı ($p<0,005$). Çalışmamıza 18-70 yaş arasını dahil ettiğimiz için Cortese'in çalışmasından farklı yaş ortalaması bulmuş olabiliriz fakat bizim görüşümüz bu hasta grubunun daha çok genç yaşta olduğunu ve KİDP grubundan ayırılmasında yaşın önemli bir parametre olarak kullanılabileceğidir.

Kombine santral ve periferik demiyelinizasyon SSS ve PSS'de aynı anda gelişebilir. Serimizin 4'ünde SSS ve PSS tutulumu eş zamanlı ve akuttu. Literatürde birçok akut başlangıçlı kombine demiyelinizasyon olgusu mevcuttur ve bu olguların bir kısmında enfeksiyon bir kısmında ise eşlik eden otoimmün hastalık suçlanmıştır (111,114). Hastalarımızın hiçbirinde öncesinde geçirilmiş enfeksiyona dair kanıt yoktu.

Kombine santral ve periferik demiyelinizasyonun klinik özellikleri ve semptomları değerlendirildiğinde, en büyük hasta sayısına sahip olan Ogata ve Cortese kendi çalışmalarında bu hastaların en sık duyu bozukluğu, motor bozukluk ve yürüme bozukluğu ile başvurduğunu belirtmişlerdir (1,59). Suanprasert'in çalışmasında ise CCPD hasta grubunda SSS demiyelinizan hastalıklarına göre diplopinin istatistiksel olarak sık görüldüğü belirtilmiştir (112). Wang'ın çalışmasında en sık duyu bozukluğu, pleji ve kraniyal sinir anormallikleri izlenmiştir (113). Bizim çalışmamızdaki 10 CCPD hastasını değerlendirdiğimizde 9 hastamızın başvuru sırasında duyu ve/veya motor bozukluğu ve yürüme zorluğu mevcuttu. Bir hastamızın ilk başvuru şikâyeti sadece görme bozukluğuydu fakat sonrasında motor ve duyu bozuklukları eklendi. Suanprasert'in aksine CCPD grubumuzda hiçbir hastada diplopi saptamadık. Kraniyal sinir anormalliğini (7. kraniyal sinir) ise 1 hastamızda saptadık. Bu konudaki gözlemimiz başlangıç farketmeksizin bu hastaların SSS demiyelinizan hastalıkları ve KİDP grubunda ortak görebildiğimiz semptomlar olan motor güçsüzlük, duysal şikayetler ve yürüyüş bozulmasıyla daha sık başvurduğudur.

Kombine santral ve periferik demiyelinizasyonun muayene bulgularına değinen çok az çalışma mevcuttur, literatürde olgu sunumu dışında bu bulgulardan bahseden 3 çalışmada DTR lerde azalma veya kayıp vurgulanmaktadır (1,112,115). Çalışmamızdaki hastaları değerlendirdiğimizde ise 10 hastanın 8 'inde alt ekstremite DTR'lerde azalma veya kayıp saptadık. Bu veriler ile düşüncemiz, derin tendon refleksleri tanı koyma açısından tek başına anlamlı olmasa da bundan sonraki çalışmalarda özellikle incelenmesi gerektiği ve klinisyenler açısından uyarıcı olabileceğidir.

Kombine santral ve periferik demiyelinizasyon grubunda klinik spekturuma bakıldığında klasik KIDP dan ziyade atipik ve varyantların hakim olduğu ileri sürülmektedir (112)(116)(30). Bizim CCPD serimizde hastaların %70'inin varyant veya atipik KİDP özellikleri gösterdiğini saptadık. İzole duysal KİDP, tremor baskın KİDP ve ataksinin belirgin olduğu KİDP tablolarına rastlamadık. Çalışma grubumuzdaki görüşümüz bu hastaların ilk başvuru sırasındaki şikayetlerinin SSS demiyelinizan hastalıkları veya KİDP'den ayırım için spesifik bir özellik göstermediği fakat tetkikler sırasında klasik KİDP'den ayrışan özelliklerin saptanmasının uyarıcı olabileceğidir. SSS açısından klinik özelliklerden bahsedersek CCPD çalışma grubumuzda en sık izole miyelit tanısı koyduk bu tanıyı sıklık olarak yine miyelitin eşlik ettiği kombinasyonlar oluşturuyordu.

Kombine santral ve periferik demiyelinizasyon hasta grubunun laboratuvar bulgularını incelediğimiz çalışmalarda BOS protein yüksekliğinin sıklıkla saptandığını ve farklı oranlarda (%74-82) eşlik ettiğini görmekteyiz (1,55,59,113,115). Bizim çalışmamızda hastaların %60'ında BOS proteinini yüksek bulduk ve ortalama BOS protein değerini 83±76 mg/dl olarak saptadık. OKB pozitifliği açısından değerlendirdiğimizde biri Türkiye'den olmak üzere 5 hastanın değerlendirildiği iki farklı çalışmada hiçbir hastada OKB saptanmamıştır (117,118), Ogata'nın çalışmasında %7,4, Cortese'in çalışmasında ise %45 olarak belirtilmişti (1,59) . Çalışmamızda 9 CCPD hastasında OKB saptamadık, 1 hastada ise şüpheli bant pozitifliği bulduk. IgG indeks yüksekliği çalışmalarda genelde değerlendirilen bir parametre olmamıştır ve sadece Ogata'nın çalışmasında yer verilip IgG indeksi yüksek olan hastaların oranı %18,4 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda sadece 1 hastamızda IgG indeksini (11,2) yüksek saptadık. CCPD grubunun BOS

parametrelerini SSS ve KİDP grubuyla karşılaştırdığımızda, OKB'yi SSS grubunda CCPD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı pozitif saptadık. BOS protein değerini CCPD grubunda SSS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık. KİDP grubu ile CCPD arasında BOS parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulamadık ($p>0,05$). Laboratuar incelemeleri açısından bizim görüşümüz CCPD'ye BOS protein yüksekliğinin sıklıkla eşlik ettiği ve SSS demiyelinizan hastalıklarından ayırt etmek için uyarıcı olabileceği fakat bu patolojiye sebep olabilecek birçok durum olduğu için CCPD'nin tanınmasında spesifik olmayacağıdır. IgG indeks değerleri için ise daha fazla araştırmanın yapılması gerektiğini, bunun aksine OKB negatif saptanan ve SSS demiyelinizan bulguları gösteren hastaların CCPD açısından uyarıcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Radyolojik özellikleri incelediğimizde CCPD hastalarında beyin, spinal, optik sinir, kraniyal sinir ve spinal kök tutulumları olabileceği belirtilmiştir. Sharma ve Vural çalışmalarında bu hastalarda kraniyal sinirlerde ve spinal köklerde kontrastlanma paterni saptamışlardır (115,117). Yine Vural'ın çalışmasında 5 CCPD hastasının tümünde kraniyal lezyon saptanmış ve 1 hasta hariç diğer hastalar MS radyoloji kriterlerini karşılamıştır. Kraniyal lezyon saptanan hastaların hepsinde en az bir lezyonda kontrast tutulumu izlenmiştir. Üç hastada spinal lezyon saptanmış ve 2 hastada bu lezyonlarda kontrastlanma izlenmiştir. Bu yazının tartışmasında verilen mesaj tek bir CCPD paterni olmadığı ve bu başlığın bir spektrum hastalığı olduğu ve kraniyal sinir, spinal kök tutulumunun da değerlendirilmesi gerektiğidir (117). Cortese'in çalışmasında ise hastaların %73'ünde kraniyal lezyon, %80'inde ise spinal lezyon saptamış, bu lezyonlarda sırasıyla %11 ve %50 oranında kontrast tutulumu olduğu belirtilmiştir (1). Ogata'nın çalışmasında en sık rastlanan radyolojik bulgu kraniyal ve spinal lezyon birlikteliği olup eş zamanlı demiyelinizasyon olan hastalarda daha fazla kraniyal ve spinal lezyon saptandığı belirtilmiştir. Kranial ve spinal lezyon sıklığını %75, kontrastlanma oranını sırasıyla %30 ve %27 olarak belirtmişlerdir (59). Bizim hasta grubumuzun %60'ında kraniyal lezyon, %70'inde spinal lezyon, %20'sinde ise optik sinir lezyonu saptadık. Bu lezyonlardan kraniyal lezyonların %57'sinin, spinal lezyonların ise %50'sinin kontrastlandığını gözlemledik. Radyolojik verileri SSS demiyelinizan hastalıklarıyla karşılaşırdığımızda CCPD grubunda istatistiksel olarak spinal lezyonun varlığını ve kraniyal lezyonun kontrastlanmasını

anlamlı bulduk. Literatür verileri ve CCPD düşündüğümüz hastalarımızın radyolojik özelliklerini gözden geçirdikten sonra bu hastaların büyük çoğunluğunda kraniyal demiyelinizan lezyon olduğu fakat izole spinal lezyon ile de prezente olabileceğini, radyolojik özelliklerin sıklıkla 2018 Mcdonald MS kriterlerini karşılamadığını, SSS demiyelinizan hasta grubundan ayırt etme açısından daha sık spinal lezyonların ve kraniyal lezyon kontrastlanmasının görülmesinin klinisyene yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kombine santral ve periferik demiyelinizasyon hasta grubundaki tedavi algoritmalarından bahsedecek olursak SSS demiyelinizan hastalıklarında, özellikle MS'in kronik tedavisinde uygulanan spesifik tedavilerin yer almadığını fakat kısıtlı vaka çalışmalarında interferon beta ve natalizumabın kullanıldığını hatta bu tedavilerin PSS bulgularını kötüleştirdiğini görmekteyiz (119–121). KİDP hastalarının tedavisinde yer alan steroid ve IVIG'in ise CCPD grubunda kullanıldığını ve etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Sharma'nın 5 CCPD hastasını incelediği çalışmasında tüm hastaların IVIG tedavisine yanıt verdiği, Ogata'nın 40 hastalık kohortunda ise steroid, IVIG ve plazmeferez tedavisinden sırayla %83,3, %66,7 ve %87,5 oranında yanıt aldığı belirtilmiştir (59,115). Cortese'in verilerinde ise steroid, IVIG ve plazmeferez tedavilerini tek bir başlık altında toplayıp bu tedavilerden herhangi biri veya kombinasyonunun uygulandığı hastaların %73'ünde Modifiye Rankin Skorunda en az 1 puanlık düşüş saptandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada RTX tedavisi sadece tedavi yanıtsızlığı nedeniyle 1 hastada uygulanmış ve başarı sağlanmış, 2 hastada ise azotioprin ve metotreksat denenmiş fakat olumlu sonuç elde edilememiştir (1). Literatürde RTX ile olumlu sonuç alınan birçok vaka raporu bulunmaktadır. Klasik steroid ve IVIG tedavisine dirençli ve sık relapslarla 7 yıl takip edilen CCPD olgusundan bahseden bir çalışmada natalizumab tedavisinin denendiği, fakat bu tedavinin SSS bulgularını düzeltirken PSS bulgularını kötüleştirdiği, bu hastada RTX tedavisi ile remisyonunun sağlandığı belirtilmiştir (120). Türkiye'den 4 erkek CCPD hastasının verileri 2017 yılında paylaşılmış, hastaların steroid tedavisinden fayda gördüğüne, bu tedavi altında nükslerin gözlenebildiğine fakat nüksler sırasında uygulanan steroid tedavisinden de tekrar yanıt alındığına değinilmiştir (122). Wang'ın 22 hastalık CCPD kohortunda ise steroid ve IVIG tedavi birlikteliği ile %71 oranında olumlu yanıt alınnıştır (113). Bizim çalışmamızda CCPD

hasta grubumuzda yer alan 10 hastanın hepsine steroid ve/veya IVIG tedavisi uyguladık. Hastalarımızın sadece 1'inde steroid, 1'inde de steroid ve IVIG tedavisi ile remisyon sağlayabildik, bu tedavilere yanıt vermeyen veya sık nüks izlenen hastalarımızdan sadece 4'ünde plazmeferez deneyimimiz oldu fakat yine yeterli tedavi yanıtını alamadığımız için toplam 7 hastamıza RTX tedavisi verdik. CCPD hastalarımızın tümünde tedavi öncesi ve sonrası Hughes engellilik skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşme saptadık. KİDP grubu ile CCPD grubununun klasik immünsupresiflere (steroid/IVIG) yanıtını karşılaştırdığımızda CCPD grubunda bu tedavilere yanıtsızlığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık. Bizim hastalarımızın klasik immünsupresif tedavilere yanıtının daha az olması ve RTX'den belirgin fayda görmelerinin hastalık patogenezi ile ilgili yeni fikirler verebileceğini düşünüyoruz. Hem olgu raporlarını hem de çalışmaları inceleyip kendi gözlemlerimizi de göz önünde bulundurduğumuzda CCPD hasta grubunda steroid ve/veya IVIG tedavisinin kullanılabileceği fakat bu tedavilerin yetersiz olabileceğini bilmemiz gerektiğini, plazmaferez ve RTX tedavisinin alternatif olarak değerlendirilmesini savunmaktayız. SSS demiyelinizan hastalıkları için akut atak tedavisine, KİDP grubu için ilk basamak immünsupresif tedavisine yanıtsız veya kısıtlı yanıtlı hastalarda ek olarak eşlik edecek patolojilerin düşünülmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Tedavi algoritmalarının derlendiği bir çalışmada azatioprin, metotreksat, interferon beta tedavilerinin klasik tedavilere ek olarak anlamlı iyileşme sağlamadığı vurgulanmıştır (119). Tedavi konusunda son olarak altını çizmek istediğimiz nokta SSS demiyelinizan hastalıklarında bu tedavileri kullanıyor olmamız ve eğer eşlik eden periferik tutulum varsa bu tedavilerin yetersiz olacağıdır.

CCPD nin elektrofizyolojik açıdan değerlendirildiği çalışmalarda kısmi farklılıklar mevcuttur. Zephir ve ark.'ları önce SSS tutulumu takibinde PSS tutulumu gelişen serilerinde temporal dispersyon ve ileti bloğu saptamamışlardır (118). Aynı şekilde Vural ve ark. ları da serilerinde ileti bloğu saptamamışlardır (117). Buna karşın Suanprasert ve ark. ları temporal dispersiyon ve ileti bloğunun istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranda olduğunu ileri sürmüşlerdir (112). Sonoko ve ark.'larının serisinde de demyelinizan nöropati %5 oranında belirtilmiştir (61). Cortese'in CCPD kohortunun elektrofizyolojik incelemelerinde en sık peroneal ve tibiyal motor sinirlerin etkilendiği, bu sinirlerdeki patolojinin hem aksonal hem de demiyelinizan

karakter gösterdiği belirtilmiştir. Medyan ve ulnar motor sinirlerde ise BKAP amplitüdlerinin korunduğu demiyelinizan tutulum saptanmış, ileti bloğunun ise hastaların %42'sinde izlendiğine değinilmiştir (1)Ogata'nın kohortunda ise en sık rastlanan elektrofizyolojik anormallik motor sinir hızında yavaşlama ve uzamış F latansı olarak bulunmuştur. İleti bloğu ve temporal dispersiyon sırasıyla %27,5 ve %40 oranında saptanmıştır (59). Wang'ın çalışmasında ise en sık görülen bulgu peroneal ve median motor sinir iletim hızında yavaşlama olarak saptanmıştır (113). Biz CCPD grubumuzda en sık tibiyal, ulnar ve median motor sinirlerde anormallik saptadık (%70), motor sinir iletim anormallikleri duyu sinir anormalliğine göre daha yaygındı ve hastaların %50'sinde ileti bloğu %30'unda temporal dispersiyon bulduk. CCPD grubu ile SSS grubunun elektrofizyolojik bulgularını karşılaştırdığımızda nerdeyse tüm parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptadık, KİDP grubuyla karşılaştırdığımızda ise median ve tibiyal motor sinir iletim anormalliğini KİDP grubunda anlamlı derecede daha sık olduğunu saptadık. Temporal dispersiyon ve ileti bloğu CCPD grubunda daha sık rastlansa da KİDP grubuna göre anlamlı istatistiksel fark yoktu. Elektrofizyolojik özellikler hakkındaki görüşümüz CCPD grubunun elektrofizyolojik özelliklerinin SSS demiyelinizan hastalık grubundan belirgin olarak ayrıldığı, KİDP grubundan ise tanısal açıdan yarar sağlayacak ölçüde farklı olmadığı kanaatindeyiz.

Kombine santral ve periferik demiyelinizasyon hasta grubunda tedavi yanıtı değerlendirmesi ve engellilik durumunu belirlemek için çalışmalarda farklı ölçeklerin kullanıldığını görmekteyiz. Çalışmalarda Modifiye Rankin skoru ve Hughes engellilik ölçeği en sık kullanılan parametrelerdir. Bu hasta grubu ile ilgili verilerde başvuru sırasında daha yüksek engellilik gösterdikleri farklı hasta kohortlarında belirtilmiştir. Cortese'in çalışmasında engellilik açısından bir skorlama yapılamamasına rağmen hastaların %70'inde kötü sonlanım tanımlamıştır (1). Ogata'nın çalışmasında tedavi öncesi Hughes skor ortalaması 2,85±1,29 iken tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüş ve ortalaması 1,43±1,3 olarak hesaplanmıştır (59). Hastalarımızı engellilik açısından tedavi öncesi değerlendirdiğimizde ortalama Hughes skoru 2,7 ± 0,83 iken tedavi sonrası 1,7± 0,6 olarak hesapladık ve engellilik skorundaki düşüşü istatistiksel olarak anlamlı saptadık. Literatürde engelliliğin bu hasta grubunda daha yüksek ve klinik kötüleşmenin daha sık olduğu söylense de bizim

çalışmamızda hastalarımızın tedavi sonrasındaki Hughes skorları 0 ile 2 arasında değişmekteydi. Bu durumun tedavi yanıtı zayıf olan hastalarımıza RTX tedavisi uygulamamızla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Kombine santral ve periferik demiyelinizasyon patogenezi hakkında hem eski yıllarda hem de günümüzde farklı görüşler yer almaktadır. Eski yıllarda ortak etiyopatogenez düşündürecek antikorların saptanamadığı veya sadece bir kısmı tanımlanabildiği için bu durumun tesadüfi olabileceği veya enfeksiyöz bir durum sonrası benzer epitop bağlanması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (123). İlk defa bir çocuk hastada 1968 yılında SSS ve PSS'de ortak demiyelinizasyonu tanımlayan Blennow ve ark. ları bu kliniği 'encephalomyeloradiculoneuropathy'olarak isimlendirmişlerdir (124). İlk birlikteliklerin belki de pediatrik hastalarda tanımlanması enfeksiyon tetikleyiciliğini düşündürebilir. Cortese'in çalışmasında da hastaların %65'inde tanı öncesinde enfeksiyon öyküsü saptandığı belirtilmiştir (1). Demiyelinizasyonun her iki sinir sisteminde eş zamanlı başladığını bildiren Cortese geçirilmiş enfeksiyonun tetikleyici olabileceğini belirtmiştir. Aynı zamanda Kamm&Zettl'nin otoimmün hastalıkların her iki sinir sistemini etkilediğini açıkladığı yazısında yer verdiği SSS ve PSS'deki ortak bir epitopa karşı gelişen antikorların kan beyin bariyerinden geçerek iki sistemde de inflamasyon başlatması ve hastalığı ortaya çıkarması görüşünü Cortese de desteklemiştir (125). SSS demiyelinizan hastalığı olan NMOSH'nin başlıca astrosit hasarı ile seyrettiğini ve sıklıkla su kanallarına karşı antikor saptandığını bilmekteyiz. Periferik sinir sisteminde astrosit bulunmadığı için bu hastalıkta periferik sinir demiyelinizasyonu beklenen bir durum değildir. NMOSH'de belirlenemeyen bir humoral yanıtın buna sebep olabileceği akut başlangıçlı santral ve periferik demiyelinizasyonla seyreden bir NMOSH olgusuyla gösterilmiştir (126) Warabi'nin NMOSH ve MS hastalarını dahil ettiği kombine demiyelinizasyon araştırmasında farklı patogenezleri olmasına rağmen NMOSH grubunun MS grubuyla aynı oranda PSS patolojisi gösterdiği saptanmıştır (74). Bu çalışmalar sıklıkla otoimmün hastalık veya vaskülit birlikteliğinin görülebildiği NMOSH'de PSS tutulumunun bu patogenez üzerinden olabileceğini bizlere düşündürmüştür. Sökmen ve ark.'larının Sjögren hastasında tanımladıkları CCPD, otoimmün hastalık birlikteliğine bağlanmıştır (127) . Bildirilen bir başka etiyoloji ise gebeliktir, İngiltere'den bir vaka raporunda gebelik sonrası kombine demiyelinizan

hastalık gözlenen 2 kız kardeşden bahsedilmiştir. CCPD patogenezi için farklı bir kapı açan bu yazıda hastalığın kardeşlerde görülmesinin genetik faktörler yönünden fikir verebileceğine ve gebeliğe bağlı gelişebilecek otoimmün, immünsupresif süreçlerin de etkili olabileceğine değinilmiştir (128). Bu duruma benzer şekilde 1980'li yıllarda gebelik sonrası KİDP gelişen 9 olgu McCombe tarafından tanımlamış ve patogenezde gebeliğin tetikleyici olabileceği söylenmiştir (129). Bu kısıma kadar bahsettiğimiz tüm görüşler otoimmünitenin muhakkak bu hastalıkta rol oynadığını ancak farklı tetikleyicilerin göz ardı edilmemesi gerektiğini bize düşündürmüştür. Elimizdeki veriler yetersiz olsa dahi hem iki kız kardeşte bu durumun gözlenmesi hem de daha önce bahsettiğimiz gibi Uzakdoğu ırkında CCPD'nin daha sık rastlanması genetik faktörlerin etkisinin çalışmalarda irdelenmesi gerektiğini desteklemektedir.

Diğer bir görüş ise SSS ve PSS'de ortak bulunan miyelin proteinlerine karşı gelişen saldırı ile her iki sinir sisteminin hasarlanmasıdır. SSS ve PSS'nin yapısal özelliklerinin kütle spektrometrisi ile incelendiği analizde miyelin proteinlerinin %44'ünün her iki sistemde ortak olduğu gösterilmiştir (130). SSS'de en baskın miyelin proteini proteolipid protein (PLP), PSS'de ise miyelin protein 0 (P0)'dır (46). Her iki sinir sisteminde ortak bulunan bir başka protein ise miyelin basic proteindir (MBP), PSS'de P1 olarak adlandırılır ve her ikisi de bulunduğu sinir sistemindeki miyelin proteinlerinin %8'ini oluşturur (131). Kombine demiyelinizasyon düşündükleri 2 vakayı tanımlayan Falcon ve ark. ları her ne kadar saptayabildikleri bir antikor olmasa dahi MBP ve P1 gibi benzer protein yapılarına karşı gelişen antikorlar ve T hücre otoimmünitesi ile bu patolojinin gelişebileceğini düşünmüşlerdir. Bu durumu SSS miyelininden PSS miyelinine yayılan otoimmünite olarak adlandırıp aynı zamanda bu durumun birlikte görülmesi ihtimalinin SSS veya PSS demiyelinizan hastalıklarına herhangi bir otoimmün hastalığın eşlik etme olasılığından daha düşük olduğunu ifade etmişlerdir (132). Sharma ise MS tanısı olup sonradan KİDP geliştiren 5 hasta tanımlamıştır. Bu hastalarda ortak etiyopatogenezde etkili olabilecek MBP ile P1 proteinlerine değinmiş ve bunlara karşı gelişen otoimmün yanıtın miyelindeki diğer antijenik epitopları açığa çıkararak hali hazırda var olan SSS'deki patolojinin PSS'deki demiyelinizan süreci tetikleyebileceğini öne sürmüştür (115). Bu teori epitop yayılımı olarak da literatürde yer almaktadır ve otoimmünite ile ilgili patogenez görüşlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (123,133). Ogata çalışmasındaki hasta grubunu

oluştururken sekonder demiyelinizasyona neden olabilecek hastalıkları (enfeksiyon, ilaç, otoimmün hastalık, vaskülit, vitamin eksikliği vb.) olan vakaları dışlamıştır ve diğer çalışmalarda bahsedilen enfeksiyon ve otoimmüniteye yatkınlık görüşlerine tartışmasında yer vermemiştir. Patogenez açısından nodal/paranodal glikoproteinlere karşı gelişen antikorlar üzerinde durmuş, aynı zamanda SSS ve PSS arasındaki ortak epitop ilişkisine değinmiştir (59). CCPD etiyopatogenezinde ortak olan miyelin proteinlerinin dışında nodal/paranodal glikoproteinlerin etkili olabileceği araştırmalar sonucunda kanıtlanmıştır (133). CCPD ile en çok ilişkilendirilen ve üzerinde çalışmalar yapılan molekül NF-155'tir (56,87,134). NF-155 antikor pozitifliği ilk kez 2013 yılında CCPD olgularında rapor edilmiştir. Bu çalışmada MS, KİDP, CCPD hastalarında NF-155 antikor analizi yapılmıştır. CCPD grubunda serum örneğinde antikor pozitifliği Elisa yöntemi ile % 86, canlı hücre bazlı yöntem ile %71 olarak saptanmıştır. Aynı zamanda 2 CCPD olgusunun BOS'unda da NF-155 antikor pozitifliği tespit ettiklerini belirtmişlerdir. Kawamura diğer hasta grubunu değerlendirdiğinde 20 MS hastasının %10'unda ve 16 KİDP hastasının %25'inde Elisa yöntemi ile NF-155 antikoru saptamış fakat canlı hücre bazlı analizde hepsinin negatif sonuçlandığını bildirmiştir (56). Fakat bu çalışmadaki yüksek antikor pozitiflik oranlarının diğer çalışmalarda saptanamadığını aynı zamanda farklı antikorlarla ilişkilendirilen CCPD olgularının olduğunu bilmekteyiz. Ogata'nın çalışmasında 11 CCPD hastasının 5'inde NF-155 antikoru pozitif bulunmuştur (59). Kira 2021 yılında yayınladığı çalışmasında NF-155 antikor seviyesinin PSS hasarı gelişmesiyle paralel olduğunu fakat SSS tutulumunda ise antikor düzeyleri ile korelasyon olmadığını söylemiştir (55). Onların bulguları ile uyumlu olarak bizim NF 155 pozitif, KİDP tanısıyla takibi sırasında SSS bulguları eklenen 2 hastamızdan kantitatif olarak delta MFI ve MFI oranı değerleri yüksek olanın diğerine göre SSS lezyonlarının ve kliniğinin daha hafif olduğunu gözlemledik. Daha yakın zamanda NMOSH grubunda yapılan çalışmada 129 NMOSH hastası, 56 MS ve 50 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. NMOSH'lerin %12,4'ünde canlı hücre bazlı analizlerle NF-155 antikoru tespit edilirken, MS ve kontrol grubunun tamamında negatif bulunmuştur. NF-155 pozitif NMOSH'lere yapılan periferik sinir incelemelerinde hafif anormallikler saptanmış fakat NF-155 negatif hastalarla fark izlenmemiştir. Bu çalışmada NF-155 pozitifliği ile CCPD veya eşlik eden PSS demiyelinizasyonu

arasında ilişki görülememiştir. Çalışmada elde edilen anlamlı istatiksel sonuç ise NF-155 pozitif hastalarda NMOSH'ye eşlik eden otoimmün hastalıkların daha sık saptandığıdır (135). Bu çalışma aslında SSS ve PSS'de ortak bulunan glikoproteinlere karşı gelişen antikorların henüz tanımlanmamış ayrı bir otoimmün hastalığı oluşturabileceğini, aynı zamanda bu hastalığın diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliğinin daha sık olabileceği veya bazı özelliklerinin kesişebileceğini ve sonuç olarak otoimmünitedeki epitop yayılımının patogenezde etkili olabileceğini düşündürmektedir. NF 155 pozitif hastalarda eşlik eden otoimmün hastalıkların olabileceğini bilmek hastalığın takibi sırasında klinisyene yardımcı olacaktır. CCPD ilişkili tanımlanan tek antikor NF-155 değildir. Anti-nörofasin186, antigalaktoserebrosid ve antilaktosilseramid antikoru bunlardan biridir ve CCPD ile ilişkili olduğunu paylaşan makaleler vardır (56,59,136,137).

Bizim çalışmamızda CCPD kabul ettiğimiz 10 hastamızın 2'sinde serum NF-155 pozitifliği saptadık. Bu hastalardan biri KİDP tanısıyla takip edilirken, diğeri ise eş zamanlı başlangıç seyiri ile CCPD tanısı aldı. NF-155 pozitifliğini bizim çalışmamızda Uzakdoğu ülkelerinde bildirilen oranlardan çok daha düşük saptadık ve bu durumdan genetik özelliklerin sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz. NF pozitif ve negatif hastaları karşılaştırdığımızda NF pozitif hastalarda NF negatif hastalara göre spinal lezyon saptanma oranı ve saptanan lezyonların kontrastlanma yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Ayrıca bu hastalarda BOS protein değeri yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Yaş açısından karşılaştırdığımızda ise NF-155 pozitif hastaların istatistiksel açıdan anlamlı olarak genç hastalardan oluştuğunu saptadık.

Miyelin oligodendrosit glikoprotein oligodendrositlerde bulunan ve sadece SSS'de ifade edilen bir glikoproteindir. MOG'un ifadesi miyelinasyonun sonlarında başlar ve oligodendrosit olgunlaşması ile miyelin kılıfın devamlılığında rol oynamaktadır. Klinik uygulamalarda MOG-IgG antikoru genellikle serum örneğinde araştırılır, ancak güncel MOGİH tanı kriterlerinde BOS pozitifliğine de yer verilmiştir (25). 2023 yılında Brain dergisinde yayınlanan bir çalışmada MOGİH şüphesi olan 405 hastanın serum ve BOS örneklerinde MOG antikoru analizi yapılmış ve 133 hastada her iki numunede pozitiflik saptanmıştır (%33), 17 hastada sadece serum pozitifliği, 22 hastada sadece BOS pozitifliği saptanmıştır. Bu hastalarda en sık

ADEM, sonrasında giderek azalan oranlarda serebral kortikal ensefalit, optik nörit, miyelit ve diğer klinik sendromlar olduğu tespit edilmiştir. Regresyon analizleri sonucunda MOG-IgG serum pozitifliğinin ON ve ADEM ile ilişkili olduğunu, MOG-IgG BOS pozitifliğinin ise ADEM ve serebral ensefalit ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (138). MOG pozitif 5 hastamızın 2'si SSS grubunda, 3'ü CCPD grubundaydı. MOG pozitif hastalarda spinal demyelinizasyon %40, optik nörit %20, kombine (spinal demiyelinizasyon + optik nörit) %40 oranında saptandı. Tüm çalışma Grubumuzdan MOG antikoru bakılan 36 hastanın 5'inde (%4) pozitif olarak saptandı. MOG pozitif hastalarımızın yaş ortalaması 37±13 yıl, EDDS skoru 0.5, BOS proteini 48±20 mg/dl, IgG indeksi 3.5, 1 hastada OKB tip 2 olarak saptandı. Tedavi öncesi Hughes skoru 3,5 tedavi sonrası 1,5 olarak saptandı. MOG antikoru pozitif saptanan ve saptanmayan hastaların yaş, BOS proteini, EDDS, IgG düzeyi, Hughes skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. CCPD grubu korelasyon analizlerinde tedavi öncesi Hughes skoruyla serum MOG MFI oranı arasında pozitif korelasyon saptadık. Serum MOG değerleri yüksek saptananların nörolojik tabloları ve engeliliklerinin daha yüksek olması açısından ikaz edici olabilir.

Miyelin oligodendrosit glikoprotein, yalnızca SSS'deki miyelin kılıfın dış zarında bulunduğu için anti-MOG pozitifliği vakalarında PSS'nin tutulumu aslında beklenen bir durum değildir. Hayvan deneylerinde PSS sitoplazmasında MOG tanımlanmış ve nöropatiye sebep olabileceği düşünülmüştür (139). Fakat kemirgenlere kıyasla insanlarda MOG'un PSS'de yüzey ekspresyonunun olmaması tesadüfi birlikteliği veya otoimmün süreçleri düşündürmüştür. Literatürde tanımlanmış MOG pozitif CCPD vaka raporları ve çalışmaları bulunmaktadır (3,140–144). Avustrulya'da 271 MOGİH hastasının incelendiği ve periferik tutulum bulgularının araştırıldığı yazıda, PSS tutulumu saptanan 19 hasta belirlenmiştir. Bu hastaların klinik özellikleri incelenmiş ve patojenik potansiyele sahip olabilecek yüzey hedefli otoantikorların bir arada bulunduğu bir alt grup tanımlamıştır. Hastalardan 1'inde NF-155, 1'inde CASPR2, 2'sinde de GM-1 antikorları saptanmış, diğer hastalarda antikor bulunamamıştır. Çalışma sonucunda CCPD araştırmasında MOG antikorunun da olması gerektiği ve MOG antikoru ile nodal/paranodal antikorların birlikte saptanabileceği gösterilmiştir (141). Başka bir vaka raporunda ise MOG pozitif bir hastanın MRG incelemesinde spinal köklerde kontrastlanma izlendiği ve MOG

antikorunun PSS'yi etkileyebileceğinden bahsedilmiştir (142). Dinoto ve arkadaşlarının olgu serisinde periferik nöropatisi bulunan 163 hasta taranmış ve 5 hastada (%3) canlı hücre bazlı yöntemle MOG antikor pozitifliği saptanmıştır. 5 hastadan 1'i AİDP, 4'ü KİDP özellikleri gösterirken 2 hastada CCPD düşünülmüştür. Ayrıca MOG antikoru pozitif olan tüm hastalarda NF-155 ve CASPR-2 antikorları çalışılmış fakat pozitiflik saptanmamıştır. Çalışmanın tartışmasında MOG antikorunun hem CCPD hem de KİDP tablosuyla direk ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur (140). Matsumoto'nun MOGİH çalışmasında ise OKB pozitif ve negatif vakalar arasında BOS ve serum MOG-IgG titresi karşılaştırılmış, MOG-IgG BOS titresinin OKB pozitifliği olan vakalarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Son olarak, MOG-IgG BOS pozitifliğinin geçici mi yoksa stabil bir bulgu mu olduğunun ve MOG-IgG'nin BOS'ta saptanmasının gelecekteki nüksetmeyi, sakatlığın ilerlemesini ve nihai prognozu tahmin edip edemeyeceğinin araştırılması için uzun vadeli prospektif bir çalışmaya ihtiyaç olduğuna değinilmiştir (138). Üç farklı çalışmada ise izole optik nörit olan hastalar incelenmiş ve hiçbirinin BOS örneğinde MOG antikoru saptanmamıştır ve BOS-IgG pozitifliği optik nörit tablosuyla ilişkilendirilmemiştir (138,145,146). BOS ve serum örneklerinin ikisinde de pozitiflik olması, sadece BOS veya serum pozitifliğinin olması gibi farklı MOG-IgG saptama durumlarının, MOGİH klinik fenotipleriyle bağlantılı olabileceği ve sonuç olarak hangi numunede test yapılmasının tanısal açıdan öncelikli olduğunun zaman içerisinde net bir şekilde aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmaların gün geçtikçe daha çok artması ve verilerin çoğalmasıyla bu durumun tesadüfi olması mümkün görülmemekle beraber MOG'un nasıl PSS'yi etkilediği ile ilgili farklı hipotezler de mevcuttur. (3,144,147,148). Horiguchi ve ark.'larının çalışmasında MOG pozitif hastaların sık kauda ekuina tutulumu göstermesi ve köklerin PSS'ye yakınlığı burdan antikor sızıntısı ile PSS'yi etkileyebileceği ileri sürülmüştür (148) . Sundaram ve arkadaşlarının görüşü ise, kullanılan laboratuvar teknikleriyle Schwann hücrelerinde tespit edilemeyen ancak immünolojik bir reaksiyon oluşturabilecek çok düşük miktarlarda MOG'un ekspresyonunun olabileceğidir (147). Campo ve arkadaşlarının sunduğu hipotezlerden biri MOG'un BOS'a yayılabilen bir izoformunun olduğu ve moleküler taklit yoluyla periferik miyelin proteinlerinde ve sinir köklerinde henüz tanımlanamayan antijenleri hedef alıp PSS'de immün reaksiyonu tetikleyebileceğidir,

bu teori hastalık başlangıç zamanları arasında bir süreç olması gerektiğini de düşündürmüştür. Diğer görüşü ise otoimmüniteye karşı artan duyarlılığı olan bireylerde gerçekleşen otoimmün saldırıların SSS ve PSS'deki ortak olmayan antijenleri de potansiyel olarak hedefleyebileceğidir. (3).

Bizim çalışmamızdaki 10 hastalık CCPD grubumuzda 4 hastamızda MOG, 2 hastamızda NF-155 antikoru pozitifliği saptadık. NF-155 antikoru pozitif saptadığımız 2 hastamız da kadındı, 30 yaş altındayken tanı almışlardı ve spinal MRG' de her iki hastada demiyelinizan plak saptadık. NF pozitif ve negatif grubu karşılaştırdığımızda NF pozitif grubun genç yaşta olduğunu, spinal lezyon ve spinal lezyon kontraslanmasının istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık izlendiği bulduk. MOG pozitif hastalarımızdan serum ve BOS pozitifliği olan kadın hastada spinal MRG' de panmiyelit ve kraniyal MRG' de yaygın hiperintens lezyon saptadık. Serum MOG pozitif hastamız KİDP ile takip edilirken beyin sapı lezyonları izlenen ve NF-155 serumda negatif gelen bir erkek hastaydı. BOS MOG pozitif 2 hastamızın ise biri erkek biri kadındı. Kadın hasta miyelit kliniği ile başvurmuştu kraniyal MRG 'inde MS McDonald kriterlerini karşılamayan hiperintens lezyonları mevcuttu. Erkek hasta ise optik nörit tablosuyla başvurmuş ve sonrasında duysal şikayetleri ortaya çıkmıştı, kraniyal MRG'de şüpheli hiperintensite servikal MRG'de demiyelinizan plak gördük. MOG pozitif ve negatif hastaları kıyasladığımızda ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptamadık.

Biz NF pozitif hastalarımızın KİDP tanı kriterlerini kesinlikle karşıladığını ve PSS bulgularının daha belirgin olduğunu, MOG pozitif hastalarımızın ise heterojen bir grup olduklarını fakat 4 hastanın 3'ünde ortak olarak miyelitin eşlik ettiğini gözlemledik. Serum ve/veya BOS'ta MOG pozitifliğinin prognozla, hastalık spektrumu ile ilişkisi hakkında daha çok veri birikimine ihtiyaç vardır. Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı özelliği CCPD hastalarımızın ve NF-155/MOG antikoru pozitif hastalarımızın sınırlı sayıda olması ile istatistiksel açıdan kanıt düzeyi daha yüksek sonuçlar elde edememizdir. Aynı zamanda nadir görülen bir durumun araştırmasını yaptığımız için verilerimizin yine de literatüre katkı sağlayacağını umut ediyoruz. 10 CCPD hastamızın 3'ünde sadece NF-155 araştırması yapılabildik ve negatif sonuçlandı. Bu hastalarımıza MOG incelemesi yapmanın CCPD grubu için yeni bilgiler verebileceğini düşünmekteyiz. Çalışma sonucundaki görüşümüz CCPD

düşünülen her hastaya mümkünse NF-155 ve MOG antikoru incelemesi yapılmasıdır. KİDP grubunda nodopati açısından antikorlardan sadece NF-155 bakabilmemiz çalışmamız için kısıtlayıcı olmuştur. KİDP grubundaki tedavi yanıtsız ve klasik KİDP özellikleri göstermeyen hastalarda diğer nodal/paranodal antikorların çalışılması katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak; CCPD'nin klinik prezantasyonu önemli derecede heterojenlik göstermektedir ve bu durum klinik uygulamada tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle daha büyük örneklem kümeleri ile oluşturulan çalışmalara ve uluslararası kesin veya olası CCPD kriterlerine ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Demiyelinizan hastalıkları bir yelpaze olarak düşünürsek bu yelpazede bir uca SSS'nin en iyi bildiğimiz hastalığı olan MS'i diğer uca ise PSS'nin en sık karşılaşılan demiyelinizan hastalığı olan KİDP'yi yerleştirip aralarında CCPD için yer açabiliriz ve hatta tüm bu klinik hastalıkları tek bir demiyelinizan hastalık başlığı altında toplayıp bu yelpaze içerisinde ara formların tanımlanmasına fırsat yaratabiliriz.

6. SONUÇLAR

Santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıklarında ve KİDP hasta grubunda yaptığımız kombine santral ve demiyelinizasyon araştırmasının sonuçları aşağıdaki gibidir.

- 122 kişilik hasta grubundan 10 CCPD hastası bulundu.
- CCPD, SSS ve KİDP gruplarında ortalama yaş sırasıyla 36 ±14, 32± 9, 58 ±11 idi.
- CCPD, SSS ve KİDP gruplarında K/E oranı sırasıyla 5/5, 43/19, 10/40 idi.
- CCPD, SSS, KİDP gruplarında akut başlangıç oranı sırasıyla %70'i, %100, %30 olarak saptandı. CCPD grubunda geçirilmiş enfeksiyona dair kanıt bulunamadı.
- CCPD grubunda en sık görüntüleme bulgusu spinal lezyon olarak bulundu. SSS grubundan istatistiksel anlamlı farklılık gösteren özellik spinal lezyon ve kraniyalde kontraslanan lezyon varlığıydı.
- CCPD'li 10 hastanın 8' inde DTR kaybı, 9'unda OKB negatifliği saptandı.
- CCPD ye eşlik eden KİDP fenomeni varyant KİDP özelliğindeydi ve steroid/IVIG tedavisine dirençli oldukları tespit edildi. CCPD olgularında RTX tedavi ile anlamlı klinik iyileşme görüldü.
- CCPD hastalarında en sık elektrofizyolojik anormallik ulnar ve peroneal motor sinir anormalliği bulundu.
- CCPD grubunda istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlanmasa dahi ileti bloğu ve/veya temporal dispersiyonun KİDP hastalarından daha sık gözlendiği tespit edildi.
- CCPD gurbunda KİDP grubuna göre tibiyal ve median motor sinir anormalliliği istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha az bulundu.
- CCPD hastaların 2/10'sinde NF-155, 4/10'ünde MOG antikoru poztitif sonuçlandı.

- NF-155 pozitif hastalarının KİDP tanı kriterlerini kesinlikle karşıladığı ve PSS bulgularının daha belirgin olduğu tespit edildi. MOG pozitif hastaların ise heterojen bir grup olduklarını fakat 4 hastanın 3'ünde ortak olarak miyelitin eşlik ettiği saptandı.
- Santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıklarında yapılan elektrofizyolojik incelemelerde sağlıklı kontrol ile istatistiksel anlamlı farklar bulundu fakat bunların klinik yansımasına ve EDSS skoruyla ilişkisine rastlanmadı.

7. KAYNAKÇA

1. Cortese A, Franciotta D, Alfonsi E, Visigalli N, Zardini E, Diamanti L, et al. Combined central and peripheral demyelination: Clinical features, diagnostic findings, and treatment. J Neurol Sci. 2016 Apr 15;363:182–7.
2. Fisse AL, Motte J, Grüter T, Sgodzai M, Pitarokoili K, Gold R. Comprehensive approaches for diagnosis, monitoring and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. [cited 2024 Feb 28]; Available from: https://doi.org/10.1186/s42466-020-00088-8
3. Vazquez Do Campo R, Stephens A, Marin Collazo IV, Rubin DI. MOG antibodies in combined central and peripheral demyelination syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018 Nov;5(6).
4. Kira J ichi, Yamasaki R, Ogata H. Anti-neurofascin autoantibody and demyelination. Neurochem Int. 2019 Nov;130:104360.
5. Goncalves MVM, Fragoso YD. The involvement of anti-neurofascin 155 antibodies in central and peripheral demyelinating diseases. Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019 Apr 8;2019.
6. Dubois-Dalcq M, Armstrong R. The cellular and molecular events of central nervous system remyelination. BioEssays. 1990 Dec 5;12(12):569–76.
7. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? Acta Neurol Scand. 2009 Jan 29;60(3):189–92.
8. Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. Brain. 2018 Dec 1;141(12):3482–8.
9. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Multiple Sclerosis Journal. 2020 Dec 11;26(14):1816–21.
10. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis. In 2014. p. 231–66.
11. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2):162–73.
12. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. Neurology. 2014 Jul 15;83(3):278–86.
13. Clifford Allbutt T. ON THE OPHTHALMOSCOPIC SIGNS OF SPINAL DISEASE. The Lancet. 1870 Jan;95(2420):76–8.
14. Miyazawa I, Fujihara K, Itoyama Y. Eugène Devic (1858-1930). J Neurol. 2002 Mar 1;249(3):351–2.
15. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. The Lancet. 2004 Dec;364(9451):2106–12.
16. Asavapanumas N, Ratelade J, Verkman AS. Unique neuromyelitis optica pathology produced in naïve rats by intracerebral administration of NMO-IgG. Acta Neuropathol. 2014 Apr 5;127(4):539–51.
17. Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T, Nakamura M, Kishida H, et al. Plasmablasts as Migratory IgG-Producing Cells in the Pathogenesis of Neuromyelitis Optica. PLoS One. 2013 Dec 10;8(12):e83036.
18. Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica. Neurology. 2021 Jan 12;96(2):59–77.

19. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015 Jul 14;85(2):177–89.

20. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, Mohammadianinejad SE, Sahraian MA, Azimi AR, et al. Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. Mult Scler Relat Disord. 2019 Jan;27:350–63.

21. O'Connell K, Hamilton-Shield A, Woodhall M, Messina S, Mariano R, Waters P, et al. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire, UK. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Oct;91(10):1126–8.

22. de Mol C, Wong Y, van Pelt E, Wokke B, Siepman T, Neuteboom R, et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. Multiple Sclerosis Journal. 2020 Jun 16;26(7):806–14.

23. Hyun JW, Lee HL, Jeong WK, Lee HJ, Shin JH, Min JH, et al. Comparison of MOG and AQP4 antibody seroprevalence in Korean adults with inflammatory demyelinating CNS diseases. Multiple Sclerosis Journal. 2021 May 11;27(6):964–7.

24. Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernandez E, Sepulveda M, Ruiz-Garcia R, Muñoz-Batista M, et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. Lancet Neurol. 2020 Mar;19(3):234–46.

25. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. Lancet Neurol. 2023 Mar;22(3):268–82.

26. 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. Multiple Sclerosis Journal. 2013 Sep 9;19(10):1261–7.

27. BALO J. ENCEPHALITIS PERIAXIALIS CONCENTRICA. Arch Neurol Psychiatry. 1928 Feb 1;19(2):242.

28. Poser S, Lüer W, Bruhn H, Frahm J, Brück Y, Felgenhauer K. Acute demyelinating disease. Classification and non-invasive diagnosis. Acta Neurol Scand. 1992 Dec;86(6):579–85.

29. Dalakas MC. Pathogenesis of immune-mediated neuropathies. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2015 Apr;1852(4):658–66.

30. McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, Mohamed A, Spring P, Khurana V. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. Ann Neurol. 1999 Dec;46(6):910–3.

31. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover R V. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc. 1975 Nov;50(11):621–37.

32. Schmidt B, Toyka K V, Kiefer R, Full J, Hartung HP, Pollard J. Inflammatory infiltrates in sural nerve biopsies in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating neuropathy. Muscle Nerve. 1996 Apr;19(4):474–87.

33. Kuwabara S, Nakajima M, Matsuda S, Hattori T. Magnetic resonance imaging at the demyelinative foci in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology. 1997 Apr;48(4):874–7.

34. Yan WX, Archelos JJ, Hartung H, Pollard JD. P0 protein is a target antigen in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol. 2001 Sep 3;50(3):286–92.

35. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, 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 Nov 30;28(11):3556–83.

36. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome. Neurology. 2010 May 25;74(21):1680–6.

37. Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, Fazio R, Briani C, Filosto M, et al. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Feb;90(2):125–32.

38. Rajabally YA, Chavada G. Lewis–sumner syndrome of pure upper-limb onset: Diagnostic, prognostic, and therapeutic features. Muscle Nerve. 2009 Feb 14;39(2):206–20.

39. Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, Lippi G, Quaranta L, Tonali P. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol. 2001 Sep 1;248(9):772–7.

40. Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, Fazio R, Briani C, Filosto M, et al. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Feb;90(2):125–32.

41. van Dijk GW, Notermans NC, Franssen H, Wokke JHJ. Development of weakness in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and only sensory symptoms at presentation: A long-term follow-up study. J Neurol. 1999 Dec 14;246(12):1134–9.

42. van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. Neurology. 2011 Jan 25;76(4):337–45.

43. Merkies ISJ. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 May 1;72(5):596–601.

44. Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. CONTROLLED TRIAL OF PREDNISOLONE IN ACUTE POLYNEUROPATHY. The Lancet. 1978 Oct;312(8093):750–3.

45. Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, 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 Mar 23;17(3):356–63.

46. Nave KA, Werner HB. Myelination of the Nervous System: Mechanisms and Functions. Annu Rev Cell Dev Biol. 2014 Oct 11;30(1):503–33.

47. Charles P, Tait S, Faivre-Sarrailh C, Barbin G, Gunn-Moore F, Denisenko-Nehrbass N, et al. Neurofascin Is a Glial Receptor for the Paranodin/Caspr-Contactin Axonal Complex at the Axoglial Junction. Current Biology. 2002 Feb;12(3):217–20.

48. Liu H, Focia PJ, He X. Homophilic Adhesion Mechanism of Neurofascin, a Member of the L1 Family of Neural Cell Adhesion Molecules. Journal of Biological Chemistry. 2011 Jan;286(1):797–805.

49. Susuki K, Otani Y, Rasband MN. Submembranous cytoskeletons stabilize nodes of Ranvier. Exp Neurol. 2016 Sep;283:446–51.

50. 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 Dec 15;139(12):4016–21.

51. Bernard CCA, Johns TG, Slavin A, Ichikawa M, Ewing C, Liu J, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: a novel candidate autoantigen in multiple sclerosis. J Mol Med. 1997 Feb 18;75(2):77–88.

52. O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL, Chitnis T, Bettelli E, Xu C, et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. Nat Med. 2007 Feb 12;13(2):211–7.

53. 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 Mar;7(2).

54. Tea F, Lopez JA, Ramanathan S, Merheb V, Lee FXZ, Zou A, et al. Characterization of the human myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody response in demyelination. Acta Neuropathol Commun. 2019 Dec 3;7(1):145.

55. Kira J ichi. Anti-Neurofascin 155 Antibody-Positive Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy/Combined Central and Peripheral Demyelination: Strategies for Diagnosis and Treatment Based on the Disease Mechanism. Front Neurol. 2021 Jun 10;12.

56. Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, Matsushita T, Kusunoki S, Nagayama S, et al. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. Neurology. 2013 Aug 20;81(8):714–22.

57. Williams & Wilkins B. S.J. Oh, Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies. second. 1993.

58. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983 Nov;33(11):1444–52.

59. Ogata H, Matsuse D, Yamasaki R, Kawamura N, Matsushita T, Yonekawa T, et al. A nationwide survey of combined central and peripheral demyelination in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Feb 11;jnnp-2014-309831.

60. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis. 2014;231–66.

61. Misawa S, Kuwabara S, Mori M, Hayakawa S, Sawai S, Hattori T. Peripheral nerve demyelination in multiple sclerosis. Clinical Neurophysiology. 2008 Aug;119(8):1829–33.

62. Sarova-Pinhas I, Achiron A, Gilad R, Lampl Y. Peripheral neuropathy in multiple sclerosis: a clinical and electrophysiologic study. Acta Neurol Scand. 1995 Apr;91(4):234–8.

63. Gartzen K, Katzarava Z, Diener HC, Putzki N. Peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2011 May;18(5):789–91.

64. Görgülü Ü, Ergün U, Ertuğrul L. Peripheral nerve conductions in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. Journal of Clinical Neuroscience. 2020 Apr;74:93–7.

65. Gökpınar G, Çağaç A, Milanlıoğlu A. Investıgatıon Of The Effect Of Multıple Sclerosıs On Perıpheral Nerves. Eastern Journal Of Medicine. 2021;26(3):481–6.

66. Pogorzelski R, Baniukiewicz E, Drozdowski W. [Subclinical lesions of peripheral nervous system in multiple sclerosis patients]. Neurol Neurochir Pol. 2004;38(4):257–64.

67. Ayromlou H, Mohammad-Khanli H, Yazdchi-Marandi M, Rikhtegar R, Zarrintan S, Golzari SE, et al. Electrodiagnostic evaluation of peripheral nervous system changes in patients with multiple sclerosis. Malays J Med Sci. 2013 Jul;20(4):32–8.

68. Koszewicz M, Martynów R. [Electrophysiological analysis of changes in peripheral nervous system in multiple sclerosis]. Neurol Neurochir Pol. 1999;33(1):53–62.

69. Boërio D, Créange A, Hogrel JY, Lefaucheur JP. Alteration of motor nerve recovery cycle in multiple sclerosis. Clinical Neurophysiology. 2007 Aug;118(8):1753–8.

70. Anlar O, Tombul T, Kisli M. Peripheral sensory and motor abnormalities in patients with multiple sclerosis. Electromyogr Clin Neurophysiol. 2003 Sep;43(6):349–51.

71. ÇAKIR T, ÖZTÜRK A. Multiple Sklerozda Periferik Sinir Sistemi Tutulumunun Araştırılması. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi. 2022 Dec 30;9(3):263–5.

72. Emad MR, Zeinali L, Nikseresht A, Naseri M, Karimian H. Peripheral Neuropathy in Multiple Sclerosis: An Electrophysiologic Study in Iranian Patients. Acta Med Iran. 2017 Aug;55(8):496–501.

73. Diem L, Bürge M, Leichtle A, Hakim A, Chan A, Salmen A, et al. Pathological cerebrospinal fluid protein concentration and albumin quotient at relapse predicts short-term disability progression in multiple sclerosis: a retrospective single center observational study. Ther Adv Neurol Disord. 2020 Jan 29;13:175628642097590.

74. Warabi Y, Yamazaki M, Shimizu T, Nagao M. Abnormal Nerve Conduction Study Findings Indicating the Existence of Peripheral Neuropathy in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica. Biomed Res Int. 2013;2013:1–6.

75. 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.

76. Mahdi-Rogers M, Hughes RAC. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast <scp>E</scp> ngland. Eur J Neurol. 2014 Jan 17;21(1):28–33.

77. Hagen KM, Ousman SS. The immune response and aging in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neuroinflammation. 2021 Dec 22;18(1):78.

78. Sharma KR. Demyelinating Neuropathy in Diabetes Mellitus. Arch Neurol. 2002 May 1;59(5):758.

79. Lozeron P, Nahum L, Lacroix C, Ropert A, Guglielmi JM, Said G. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. J Neurol. 2002 May 1;249(5):569–75.

80. Rajabally YA, Peric S, Cobeljic M, Afzal S, Bozovic I, Palibrk A, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with diabetes: a European multicentre comparative reappraisal. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Oct;91(10):1100–4.

81. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome. Neurology. 2010 May 25;74(21):1680–6.

82. MCOMBE PA, POLLARD JD, MCLEOD JG. CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYRADICULONEUROPATHY. Brain. 1987;110(6):1617–30.

83. Zhang X, Zheng P, Devaux JJ, Wang Y, Liu C, Li J, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-NF155 IgG4 in China. J Neuroimmunol. 2019 Dec;337:577074.

84. Delmont E, Manso C, Querol L, Cortese A, Berardinelli A, Lozza A, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Brain. 2017 Jul 1;140(7):1851–8.

85. Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, Inoue T, Manso C, Belghazi M, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology. 2016 Mar;86(9):800–7.

86. Yan W, Nguyen T, Yuki N, Ji Q, Yiannikas C, Pollard JD, et al. Antibodies to neurofascin exacerbate adoptive transfer experimental autoimmune neuritis. J Neuroimmunol. 2014 Dec;277(1–2):13–7.

87. Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, Oka N, Kawamura N, Matsuse D, et al. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. Ann Clin Transl Neurol. 2015 Oct 11;2(10):960–71.

88. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. Neurology. 2014 Mar 11;82(10):879–86.

89. Kadoya M, Kaida K, Koike H, Takazaki H, Ogata H, Moriguchi K, et al. IgG4 anti-neurofascin155 antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Clinical significance and diagnostic utility of a conventional assay. J Neuroimmunol. 2016 Dec;301:16–22.

90. Garg N, Park SB, Yiannikas C, Vucic S, Howells J, Noto Y, et al. Neurofascin-155 IGG4 Neuropathy: Pathophysiological Insights, Spectrum of Clinical Severity and Response To treatment. Muscle Nerve. 2018 May 29;57(5):848–51.

91. Koike H, Kadoya M, Kaida K ichi, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 Jun;88(6):465–73.

92. Vural A, Doppler K, Meinl E. Autoantibodies Against the Node of Ranvier in Seropositive Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Diagnostic, Pathogenic, and Therapeutic Relevance. Front Immunol. 2018 May 14;9.

93. Martín-Aguilar L, Lleixà C, Pascual-Goñi E, Caballero-Ávila M, Martínez-Martínez L, Díaz-Manera J, et al. Clinical and Laboratory Features in Anti-NF155 Autoimmune Nodopathy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022 Jan;9(1).

94. Kiefer R, Kieseier BC, Stoll G, Hartung HP. The role of macrophages in immune-mediated damage to the peripheral nervous system. Prog Neurobiol. 2001 Jun;64(2):109–27.

95. Mendell JR, Kolkin S, Kissel JT, Weiss KL, Chakeres DW, Rammohan KW. Evidence for central nervous system demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology. 1987 Aug;37(8):1291–1291.

96. Komori T, Ohtake T, Miyazaki Y, Hirose K, Tanabe H. [Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with central nervous system involvement--as compared to multiple sclerosis]. Rinsho Shinkeigaku. 1990 Sep;30(9):939–43.

97. Bouchard C, Lacroix C, Planté V, Adams D, Chedru F, Guglielmi JM, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology. 1999 Feb;52(3):498–498.

98. Rotta FT, Sussman AT, Bradley WG, Ram Ayyar D, Sharma KR, Shebert RT. The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Sci. 2000 Feb;173(2):129–39.

99. Ormerod IE, Waddy HM, Kermode AG, Murray NM, Thomas PK. Involvement of the central nervous system in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990 Sep 1;53(9):789–93.

100. Ioannidis P, Parissis D, Karapanayiotides T, Maiovis P, Karacostas D, Grigoriadis N. Spinal cord involvement in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a clinical and MRI study. Acta Neurol Belg. 2015 Jun 3;115(2):141–5.

101. Dziadkowiak E, Koszewicz M, Podgórski P, Wieczorek M, Budrewicz S, Zimny A. Central nervous system involvement in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy—MRS and DTI study. Front Neurol. 2024 Jan 25;15.

102. Takeda M, Tachibana H, Tuda K, Wada S, Kasama S. CNS Involvement in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Visual Evoked Potential Study. J Neurol Neurophysiol. 2010;01(02).

103. Ingwersen J, Graf J, Kluge J, Weise M, Dietrich M, Lee JI, et al. CNS Involvement in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022 Jan;9(1).

104. Graf J, Jansen L, Ingwersen J, Ringelstein M, Harmel J, Rybak J, et al. Multifocal visual evoked potentials in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ann Clin Transl Neurol. 2018 Aug 7;5(8):952–61.

105. Pineda AAM, Ogata K, Osoegawa M, Murai H, Shigeto H, Yoshiura T, et al. A distinct subgroup of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with CNS demyelination and a favorable response to immunotherapy. J Neurol Sci. 2007 Apr;255(1–2):1–6.

106. Stojkovic T, de Seze J, Hurtevent JF, Arndt C, Beaume A, Hache JC, et al. Visual evoked potentials study in chronic idiopathic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clinical Neurophysiology. 2000 Dec;111(12):2285–91.

107. Tsoumanis P, Kitsouli A, Stefanou C, Papathanakos G, Stefanou S, Tepelenis K, et al. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy and Evaluation of the Visual Evoked Potentials: A Review of the Literature. Medicina (B Aires). 2023 Dec 13;59(12):2160.

108. Amit R, Glick B, Itzchak Y, Dgani Y, Meyeir S. Acute severe combined demyelination. Child's Nervous System. 1992 Sep;8(6):354–6.

109. Amit R, Shapira Y, Blank A, Aker M. Acute, severe, central and peripheral nervous system combined demyelination. Pediatr Neurol. 1986 Jan;2(1):47–50.

110. Adamovic T, Riou ÉM, Bernard G, Vanasse M, Décarie JC, Poulin C, et al. Acute Combined Central and Peripheral Nervous System Demyelination in Children. Pediatr Neurol. 2008 Nov;39(5):307–16.

111. Katchanov J. Acute combined central and peripheral inflammatory demyelination. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Dec 1;75(12):1784–6.

112. Suanprasert N, Taylor B V, Klein CJ, Roforth MM, Karam C, Keegan BM, et al. Polyneuropathies and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2019 May;30:284–90.

113. Wang YQ, Chen H, Zhuang WP, Li HL. The clinical features of combined central and peripheral demyelination in Chinese patients. J Neuroimmunol. 2018 Apr;317:32–6.

114. Tan MJ, Chattophadyay AK, Griffiths PD, Baxter PS. Acute central and peripheral demyelination associated with mycoplasma pneumoniae. Pediatr Neurol. 2003 Sep;29(3):239–41.

115. Sharma KR, Saadia D, Facca AG, Bhatia R, Ayyar DR, Sheremata W. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy Associated With Multiple Sclerosis. J Clin Neuromuscul Dis. 2008 Jun;9(4):385–96.

116. Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Feb 12;79(9):1040–3.

117. Vural A, Göçmen R, Kurne AT, Oğuz KK, Temuçin ÇM, Tan E, et al. Fulminant Central Plus Peripheral Nervous System Demyelination without Antibodies to Neurofascin. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques. 2016 Jan 14;43(1):149–56.

118. Zephir H, Stojkovic T, Latour P, Lacour A, de Seze J, Outteryck O, et al. Relapsing demyelinating disease affecting both the central and peripheral nervous systems. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Feb 12;79(9):1032–9.

119. Mahdi-Rogers M, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA, Hughes RA. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017 May 8;2019(10).

120. Savasta S, Foiadelli T, Vegezzi E, Cortese A, Lozza A, Pichiecchio A, et al. Efficacy of rituximab as third-line therapy in combined central and peripheral demyelination. Neurol Clin Pract. 2017 Dec;7(6):534–7.

121. Ekstein D, Linetsky E, Abramsky O, Karussis D. Polyneuropathy associated with interferon beta treatment in patients with multiple sclerosis. Neurology. 2005 Aug 9;65(3):456–8.

122. Yuceyar N, Ekmekci O, Sagduyu Kocaman A, Gokcay F, Karasoy H. Combined central and peripheral demyelination. J Neurol Sci. 2017 Oct;381:1071.

123. Miller SD, Vanderlugt CL, Begolka WS, Pao W, Yauch RL, Neville KL, et al. Persistent infection with Theiler's virus leads to CNS autoimmunity via epitope spreading. Nat Med. 1997 Oct;3(10):1133–6.

124. Blennow G, Gamstorp I, Rosenberg R. Encephalo-Myelo-Radiculo-Neuropathy. Dev Med Child Neurol. 1968 Aug 12;10(4):485–90.

125. Kamm C, Zettl UK. Autoimmune disorders affecting both the central and peripheral nervous system. Autoimmun Rev. 2012 Jan;11(3):196–202.

126. Kitada M, Suzuki H, Ichihashi J, Inada R, Miyamoto K, Takahashi T, et al. Acute Combined Central and Peripheral Demyelination Showing Anti-Aquaporin 4 Antibody Positivity. Internal Medicine. 2012;51(17):2443–7.

127. Sokmen O, Gocmen R, Nurlu G, Karabudak R. Combined Central and Peripheral Demyelination in a Case With Sjogren Syndrome. Neurologist. 2022 Nov;27(6):354–6.

128. Moodley K, Moodley AA, Efthymiou S, Houlden H, Bill PLA, Patel VB, et al. Combined central and peripheral demyelination in two siblings, immune mediated or genetic? Pract Neurol. 2024 Jul 3;pn-2024-004114.

129. McCombe PA, McManis PG, Frith JA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with pregnancy. Ann Neurol. 1987 Jan 8;21(1):102–4.

130. Patzig J, Jahn O, Tenzer S, Wichert SP, de Monasterio-Schrader P, Rosfa S, et al. Quantitative and Integrative Proteome Analysis of Peripheral Nerve Myelin Identifies Novel Myelin Proteins and Candidate Neuropathy Loci. The Journal of Neuroscience. 2011 Nov 9;31(45):16369–86.

131. Jahn O, Tenzer S, Werner HB. Myelin Proteomics: Molecular Anatomy of an Insulating Sheath. Mol Neurobiol. 2009 Aug 19;40(1):55–72.

132. Falcone M, Scalise A, Minisci C, Romito D, Cancelli I, Gigli GL. Spreading of autoimmunity from central to peripheral myelin: two cases of clinical association between multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurological Sciences. 2006 Apr;27(1):58–62.

133. Hou X, Liang Y, Cui P, Hao J. The clinical features of combined central and peripheral demyelination and antibodies against the node of Ranvier. Multiple Sclerosis Journal. 2022 Mar 1;28(3):453–62.

134. Yamasaki R. Anti-neurofascin antibody in combined central and peripheral demyelination. Clin Exp Neuroimmunol. 2013 Dec 28;4(s1):68–75.

135. Chang SH, Wang J, Zhang X, Zhao N, Jia K, Yi M, et al. The prevalence of anti-neurofascin-155 antibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. Clin Exp Immunol. 2021 Sep 16;206(1):1–11.

136. Saito K, Toru S, Shima S, Mutoh T. Anti-neutral glycolipids antibody-positive combined central and peripheral demyelination mimicking encephalomyeloradiculoneuropathy phenotype. Clin Neurol Neurosurg. 2018 Sep;172:90–2.

137. Hoshino M, Suzuki Y, Akiyama H, Yamada K, Shima S, Mutoh T, et al. Efficacy of high-dose steroid pulse therapy for anti-galactocerebroside antibody-positive combined central and peripheral demyelination. Rinsho Shinkeigaku. 2017;57(12):747–52.

138. Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Takai Y, Namatame C, Kuroda H, et al. Diagnostic implications of MOG-IgG detection in sera and cerebrospinal fluids. Brain. 2023 Sep 1;146(9):3938–48.

139. Pagany M, Jagodic M, Schubart A, Pham-Dinh D, Bachelin C, Baron van Evercooren A, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein is expressed in the peripheral nervous system of rodents and primates. Neurosci Lett. 2003 Oct;350(3):165–8.

140. Dinoto A, Licciardi NM, Reindl M, Chiodega V, Schanda K, Carta S, et al. Peripheral neuropathy and MOG-IgG: A clinical and neuropathological retrospective study. Mult Scler Relat Disord. 2022 Dec;68:104214.

141. Rinaldi S, Davies A, Fehmi J, Beadnall HN, Wang J, Hardy TA, et al. Overlapping central and peripheral nervous system syndromes in MOG antibody–associated disorders. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Jan;8(1).

142. Shima T, Tsujino A. MOG antibody-related disease with recurrent optic neuritis and sensory polyradiculoneuropathy: A case report. Mult Scler Relat Disord. 2020 Nov;46:102597.

143. Patel J, Charlson R. Combined central and peripheral nervous system demyelination: an unusual presentation of MOG antibody disorder (2954). Neurology. 2021 Apr 13;96(15_supplement).

144. Papadopoulou M, Tzanetakos D, Moschovos C, Korona A, Vartzelis G, Voudris K, et al. Combined Central and Peripheral Demyelination (CCPD) Associated with MOG Antibodies: Report of Four New Cases and Narrative Review of the Literature. J Clin Med. 2024 Jun 20;13(12):3604.

145. Kwon YN, Kim B, Kim JS, Mo H, Choi K, Oh S il, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Immunoglobulin G in the CSF. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022 Jan;9(1).

146. 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).

147. Sundaram S, Nair SS, Jaganmohan D, Unnikrishnan G, Nair M. Relapsing lumbosacral myeloradiculitis: An unusual presentation of MOG antibody disease. Multiple Sclerosis Journal. 2020 Apr 1;26(4):509–11.

148. Horiguchi A, Kikuchi K, Horita H, Ogata H, Hamano SI. Pediatric Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease With Combined Central and Peripheral Demyelination. Pediatr Neurol. 2024 Mar;152:30–3.