

treatment of Parkinson's disease. It later also proved efficient for tremor and for dystonia.

WHAT NEXT?

Movement disorders are now probably representing 20% of neurology's patient base with rapid growth as most movement disorders are age-related. Movement disorders are also representing an equally important share in neurology's scientific base. There is a growing body of scientific evidence being published in large international congresses organised by The International Parkinson and Movement Disorders Society (MDS) and The International Association of Parkinsonism and Related Disorders (IAPRD). Likewise, there are two international journals, Movement Disorders (together with Movement Disorders Clinical Practise) and Parkinsonism and Related Disorders (together with Parkinsonism and Related Disorders Clinical Practise). As therapies grow more and more complex and as coordinating more and more allied health care specialists becomes necessary movement disorders therapies become increasingly complex and challenging. There is also a growing number of national societies for movement disorders in many European countries. In the United States neurological postgraduate training may include

designated fellowships in movement disorders as subspecialisations.

Movement disorders should become an acknowledged subspecialty of neurology. Eventually, a formal educational curriculum should provide the basis for a specialisation in movement disorders. National societies may be helpful to institutionalise movement disorders. The growing interest of the Bulgarian Society of Neurology as strongly supported by Academic Ivan Milanov will be a good starting point for the further development of movement disorders in Bulgaria.

Correspondence Address:

Dirk Dressler, MD, PhD

Head of Movement Disorders Section

Department of Neurology

Hannover Medical School

Carl-Neuberg-Str. 1

D-30625 Hannover

Germany

T: +49-511-532-3111

F: +49-511-532-8610

email: dressler.dirk@mh-hannover.de

ЗАБОЛЯВАНИЯ, СВЪРЗАНИ С АНТИ-МИЕЛИНОВИ ОЛИГОДЕНДРОЦИТНИ ГЛИКОПРОТЕИНОВИ АНТИТЕЛА (MOG-ANTIBODY DISEASES)

С. Иванова, И. Миланов

Клиника по Неврология, УМБАЛПН „Св. Наум“, София

MYELIN OLIGODENDROCYTE GLYCOPROTEIN ANTIBODY (MOG-IGG)-ASSOCIATED DISORDERS

S. Ivanova, I. Milanov

Clinic of Neurology, University Hospital of Neurology and
Psychiatry „St. Naum“

ABSTRACT

The range of central nervous system (CNS) inflammatory diseases has recently broadened to include a new condition associated with pathogenic serum antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG).

There now seems to be enough evidence to delineate anti-MOG positive CNS demyelination as a disease entity separate from multiple sclerosis (MS) and AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). Although some clinical and radiologic features clearly resemble NMO, patients positive for anti-MOG display additional characteristics and are distinctly different. This distinction is supported by pathological findings

showing an oligodendrocytopathy in MOG Ab+ and astrocytopathy in AQP4 Ab+ patients.

MOG-antibody-associated disease phenotypes are varied and range from classical neuromyelitis optica to acute demyelinating encephalomyelitis and cortical encephalitis. The onset phenotype varies with age but with not ethnicity or sex. MOG-antibody disease can be either monophasic or relapsing.

There are suggested diagnostic criteria, requiring further validation for confirming final use in clinical practice.

As there have been no controlled treatment trials in MOG antibody positive diseases, therapy regimens are based on the suspected individual prognosis and clinical experiences.

KEY WORDS: anti-MOG, demyelination, treatment

РЕЗЮМЕ

В групата на възпалителните демиелинизиращи заболявания на централната нервна система (ЦНС) неотдавна беше включено ново състояние, свързано с патогенни антитела в серума срещу миелин олигодендроцитния гликопротеин (MOG).

Понастоящем изглежда са налице достатъчно данни в подкрепа на дефинирането на анти-MOG свързаната демиелинизация на ЦНС като отделна болестна единица (или спектър от заболявания), различна от множествена склероза и AQP4+NMOSD. Въпреки припокриването на някои клинични и радиологични белези с neuromyelitis optica, MOG-позитивните състояния имат специфични характеристики, които ги отличават. Това разграничение се подкрепя и от патохистологичната находка, показваща олигодендроцитопатия при анти-MOG+ и астроцитопатия при анти-AQP4+ пациенти.

Клиничният спектър на свързаните с MOG заболявания обхваща разнообразни фенотипове, включително от групата на neuromyelitis optica (NMOSD), острия демиелиниращ енцефаломиелит (ADEM) и множество фокални корови заболявания. Може да дебютира във всяка възраст и се среща с еднаква честота при двата пола. Фенотипът зависи от възрастта, но не е свързан с етноса и пола. Описани са както монофазни, така и пристъпни форми.

Понастоящем са предложени диагностични критерии за анти-MOG антитяло свързаните заболявания. Необходимо е те да бъдат валидирани преди въвеждането им в клиничната практика.

До момента не са провеждани контролирани проучвания относно лечението на анти-MOG антитяло свързаните заболявания. Изборът на терапевтичен режим се базира на емпирична преценка и индивидуален подход.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: анти-MOG антитела, демиелинизация, лечение

В групата на възпалителните демиелиниращи заболявания на централната нервна система неотдавна беше включено ново състояние, свързано с патогенни антитела в серума срещу миелин олигодендроцитния гликопротеин (MOG). Касае се за смущения, различни от множествената склероза (MS) и аквапорин-4 антитяло (AQP4) свързаните случаи от спектъра на neuromyelitis optica (NMOSD).

Миелин олигодендроцитният гликопротеин е специфичен за централната нервна система и се открива върху външната повърхност на миелиновата обвивка и в мембраните на олигодендроцитите. Въпреки, че MOG съставлява много малка част от миелина (едва 0,05%), разположението му го прави достъпен за свързване от антитела и го въвежда в патогенезата на авто-антитяло медирувани заболявания. MOG е първият идентифициран таргет за демиелиниращи антитела в изследвания с животни и при експерименталния автоимунен енцефаломиелит. Няколко проучвания доказват ролята му на автоантиген за Т- и В-имунния отговор (4), както и потенциала му да индуцира комплемент-медирувана цитотоксичност (23) и да акселерира демиелинизацията.

Изследване на анти-MOG антитела:

Анти-MOG антителата са проучвани като потен-

циален биомаркер за конверсия от клинично изолиран синдром към множествена склероза, като са използвани методиките ELISA и immunoblot. По-късно е използван и клетъчно-базиран анализ при различни клинични профили: остър дисеминиран енцефаломиелит (ADEM), серонегативни пациенти от спектъра на neuromyelitis optica, рецидивиращ оптичен неврит, атипични форми на множествена склероза (9, 18, 20, 26, 30, 31). За поставянето на точна диагноза е необходимо да се използва релевантен аналитичен метод. Оказва се, че антителата към линейарен или генатуриран MOG, или IgM анти-MOG антитела не са патогенни, въпреки че някои автори ги приемат като биомаркер за тъканна увреда. Предпочита се клетъчно-базиран анализ, използващ пълната дължина на структурно интактна MOG конструкция, тъй като той е с висока специфичност и чувствителност (35). Изследването на анти-MOG антителата стана широко достъпно едва напоследък. При интерпретацията на данните следва да се има предвид дали антителата са идентифицирани с неспецифични методи на анализ, както и нивото на границите за позитивност. Съществуват убедителни научни данни относно продукцията на анти-MOG антитела в периферията, поради което резултатите от серумни проби са с по-висока специфичност спрямо тези от церебро-спинална течност (15, 16). В контекста на гореизложеното анализ на ликвор се препоръчва рядко (15).

Клинични характеристики:

Клиничният спектър на свързаните с MOG заболявания обхваща разнообразни фенотипове, включително от групата на neuromyelitis optica (NMOSD) (20, 31), острия демиелиниращ енцефаломиелит (ADEM) (7, 26) и множество фокални корови заболявания (9, 15, 18). Може да дебютира във всяка възраст и се среща с еднаква честота при двата пола. Фенотипът зависи от възрастта, но не е свързан с етноса и пола (18). Описани са както монофазни, така и пристъпни форми. Транзиторните анти-MOG антитела се асоциират с монофазен ход, докато персистиращите – с повтарящи се пристъпи.

Изолираният оптичен неврит (ON) е най-често срещаното начално проявление (55%-64%), като при 34%-44% от случаите е с едновременно двустранно засягане (9, 15). Билатералният неврит е рядко срещан при MS и относително по-рядък при AQP4+ NMOSD (15). Типично е засягането на предната част на нерва при наличие на папилит, за разлика от увредата на задната част на нерва и хиазмата при AQP4+ NMOSD. И при двете състояния лезиите на зрителния нерв са дълги – повече от половината от дължината на прехиазмалната част (29). Клиничната проява е нарушено зрение. Магнитно-резонансната находка демонстрира T2-хиперинтензни лезии с оток и засягане на интраорбиталния сегмент при интактна хиазма (6, 29). Характерно е периневрално контрастното усилване (6, 29). Въпреки намаляването на зрителна острота в акутния период повечето пациенти

се възстановяват добре. Изключение правят 10-20%, а тежък двустранен резидуален дефицит се наблюдава само при около 1% от случаите (18).

Трансверзалният миелит (ТМ) е типичен надлъжно-екстензивен напречен миелит (LETM). Характерно е, че обхваща долната част на торакалния миелон и конуса, а не цервикалната област. Предвид магнитно-резонансната находка LETM се дефинира като обширен, обхващащ над 3 вертебрални сегмента, но са възможни и по-къси лезии, по-често при по-възрастни хора. Лезията е с централна локализация, оточна в острата фаза (за разлика от MS и подобно на AQP4+ NMOSD) (15). Доказано е, че обширни лезии при AQP4+ NMOSD могат да се фрагментират във времето и да наподобяват лезиите при MS (1). Ето защо интерпретацията на резонансната находка се прави в контекста на провеждането му спрямо началото на оплакванията. По-честото засягане на конуса при MOG-антитяло свързаните състояния обяснява непропорционално изразените сфинктерна и ерекtilна дисфункции при липса на двигателен дефицит (20, 31). При много малка част от болните е налице остатъчно нарушение на походката (при 5% е затруднено изминаването на 100 m) (18).

Острият дисеминиран енцефаломиелит (ADEM) се среща по-често в детската възраст. Анти-MOG антитела се установяват при половината пациенти, като реално те са налице при всички случаи на мултифазно заболяване (2). Персистирането на анти-MOG антителата при деца с ADEM е предпоставка за последващи пристъпи – най-често оптичен неврит или ADEM (14). Клиничната изява и демографските характеристики на анти-MOG+ ADEM са подобни на серонегативните случаи, като изключение правят по-изразените магнитно-резонансни промени и по-големият брой клетки в церебро-спиналната течност (3). Характерни са големи, неясно демаркирани, двустранни лезии на бялото мозъчно вещество, като не се наблюдават оvoidни MS-подобни перивентрикулни лезии (2, 3). При някои пациенти под 7-годишна възраст лезиите са конфлуирани и симетрични, и наподобяват левкодистрофия (11). ADEM е възможен и при възрастни пациенти.

Коровият енцефалит (обикновено унилатерален) се среща рядко (13, 24). Проявява се с епилептични пристъпи, възможно абнормно поведение или фокални неврологични симптоми. В острата фаза магнитно-резонансната томография демонстрира унилатерални, леко едемни корови лезии на FLAIR секвенциите. Обичайно тези състояния са с добра прогноза. Наблюдава се обратно развитие на лезиите (24), въпреки че съществуват и изключения (13). Анти-MOG свързаните заболявания може да се проявят като изолиран мозъчно-стволов пристъп, съответно с топични лезии, локализовани в ронс, медулата и церебеларните педункули, и такива близо до 4-ти вентрикул (17). Засягането на мозъчния ствол може да бъде в комбинация с миелитни прояви и зрителни нарушения (36). Коровите лезии при MOG-свързаните заболявания са

трудно разграничими от AQP4+ NMOSD (17). Въпреки че пристъпите със засягане на дорзалната медула и агеа postrema се считат за патогномонични при AQP4+ NMOSD, те могат да възникнат и в хода на MOG-свързани състояния, както и да са тяхна начална проява (15, 18). Все пак пълният симптомокомплекс, характерен за „агеа postrema синдром“ (упорито гагене, повръщане и хълцане) е по-чест при AQP4+ NMOSD. Други възможни мозъчно-стволови прояви са офталмопареза, дизартрия, дисфагия и атаксия (15).

Ход на болестта:

MOG-свързаните заболявания могат да протичат монофазно или пристъпно. Напоследък се увеличават случаите с пристъпен ход. Това най-вероятно е свързано с дългосрочното проследяване и по-широкият достъп до серологична диагностика. Данни от едно голямо проучване, проследяващо пациенти от самото начало на болестта сочат, че половината от тях получават пристъпи в рамките на 2-3 години от дебюта. Повечето пристъпи възникват още в първите месеци (9, 18). Рискът от пристъп е по-нисък при болни, приемали prednisolone за период от 3-6 месеца в сравнение с по-кратко лекуваните. При някои пациенти обаче е възможен рецидив след много дълъг период, като са описани случаи дори с интервал от 40 години. Негативирането на анти-MOG антителата (18-25% в рамките на година) се свързва с прекратяване на пристъпите (8, 9, 32). Възможно е възникване на инвалидизиране при пореден пристъп въпреки пълното възстановяване при предходен. Ето защо слаб или умерен пристъп при дебюта на болестта не гарантира по-добра прогноза и не изключва следващи по-тежки пристъпи, водещи до инвалидизация.

Диагноза:

Патогенетичното значение на анти-MOG антителата все още не е изяснено напълно (25). Знае се, че техният титър е висок в началото на демиелинизацията. При случаи на остър възпалителен демиелинизиращ енцефаломиелит (предимно в педиатричната популация) е наблюдаван рязък спад на анти-MOG антителата до неоткриваеми нива, т.е. налице е транзиторна серопозитивност (26, 30). Анти-MOG антителата служат за отграничаване от множествена склероза, но представляват и потенциален серологичен биомаркер за определяне на риска от следващ пристъп, респективно за необходимостта от терапия. Подлежащите имунологични механизми на преходната серопозитивност остават неясни. До момента не е наблюдавано двойно позитивиране (анти-AQP4 и анти-MOG антитела), или според някои автори то е налице изключително рядко при използването на специфични анализи (18). Някои анти-MOG-позитивни пациенти отговарят на критериите за AQP4 негативни NMOSD (36). Най-добре е болните с NMOSD фенотип да бъдат тествани и за двата вида антитела поради вероятност от клинично припокриване.

Случаите на ниски серумни концентрации на анти-MOG антитела (и анти-AQP4 антитела) се приемат за слабо позитивни. Тук е налице различна специфика спрямо недвусмислено положителните резултати. При такива пациенти водещо в диагностичния процес е клиничното и магнитно-резонансното разграничаване, като се налага и повторно уточняване на серологичния статус.

В клиничната практика изследването на анти-MOG антителата се препоръчва само при съмнения за MOG-свързано заболяване, а не при всички пациенти с демиелинизация на централната нервна система, като например MS или оптичен неврит. Необоснованото изследване би увеличило фалшиво положителните резултати. Тестването е уместно при ADEM, мултифазен дисеминиран енцефаломиелит, едновременно проява на неврит и трансверзален миелит, билатерален оптичен неврит, оптичен неврит с папиледем, рецидивиращ оптичен неврит, LETM и мозъчно-стволов/коров енцефалит.

Ликворната находка по време на пристъп е вариабилна (8, 9). Половината от пациентите имат повишен брой левкоцити, като 5-10% имат повишение на лимфоцитите до 100-300 кл./μL. При част от пациентите се среща повишен ликворен протеин до 1 g/L. При 10% е налице увеличен протеин при нормален брой клетки. Олигоклоналност при електрофорезата на ликвор се среща до 15% (18).

Освен клиничните и лабораторните находки, магнитно-резонансното изобразяване е много информативно с оглед разграничаване на MOG-свързаните заболявания от другите демиелинизиращи заболявания на ЦНС, особено MS. Типичните магнитно-резонансни MS лезии не са характерни за MOG+ и за AQP4+ заболявания, включително пръстите на Dawson, лезиите в долния темпорален лоб, юкстакортикалните лезии (19). От друга страна надлъжна атрофия в рамките на няколко вертебрални сегмента (предполагаща предходно LETM) при пациенти с предходен пристъп, както и персистираща сфинктерна/еректилна дисфункция или лошо възстановяване след оптичен неврит са суспектни за наличие на анти-MOG антитела (17).

Въпреки припокриването на някои клинични и радиологични белези с neuromyelitis optica, MOG-позитивните състояния имат специфични характеристики, които ги отличават. Това разграничение се подкрепя и от патохистологичната находка, показваща олигодендроцитопатия при анти MOG + и астроцитопатия при анти AQP4+ пациенти (34). MOG автоимунопатиите се различават и по отношение на риска от инвалидизация (18, 26).

Отличителна клинична характеристика при MOG-свързани заболявания е липсата на междупристъпна прогресия (както е и при AQP4+ заболявания). За разлика от множествената склероза възникването на инвалидизация е свързано само с пристъпите. Конвенционалната магнитно-резонансна томография подкрепя тези данни. Проследяващите невроизобразявания демонстрират обратно развитие на лезиите без поява на нови в извънпристъпния

период (17).

Въпреки липсата на специфичен фенотип при MOG-свързаните заболявания все пак при тях са налице сходни характеристики и прилики по отношение на терапевтичния отговор. Това е солиден аргумент в подкрепа на въвеждането на общи диагностични критерии независимо от възрастта на пациента. По този начин шансовете за ранно диагностициране, дори при първи пристъп на т.нар. „ограничени заболявания“ (ON, TM) нарастват значително. Нещо повече – подобен подход предоставя възможности за инициране на своевременно и подходящо лечение, както и за целесъобразно включване на пациенти в бъдещи клинични проучвания. Понастоящем два научни борда, независимо един от друг изработват диагностични критерии за анти-MOG антитяло свързаните заболявания (16, 22).

Така изглеждат предложените от Lopes и сътрудници през 2018 г. (22) диагностични критерии за Миелин Олигодендроцитен Гликопротеин (MOG-IgG)-свързани заболявания:

1. Лабораторна находка: серумен клетъчно-базиран анализ MOG-IgG (+) тест
2. Клинична находка: някое от по-долу описаните:
 - Остър демиелинизиращ енцефаломиелит
 - Оптичен неврит, включително хронична пристъпна възпалителна оптична невропатия
 - Трансверзален миелит (LETM: надлъжно-екстензивен напречен миелит; STM: късосегментен трансверзален миелит)
 - Мозъчен или мозъчно-стволов синдром, съвместим с демиелинизация
 - Комбинация от гореописаните
3. Изключване на алтернативни диагнози

* Необходимо е наличие на всичките 3 критерия. Транзиторната серопозитивност се свързва с по-малка вероятност за пристъпи. При липса на серум, позитивирането на антителата в церебро-спиналната течност удовлетворява критерий 1.

Предложените критерии са предварителни. Необходимо е те да бъдат валидирани преди въвеждането им в клиничната практика. В зависимост от акумулирането на бъдещи данни и евентуални промени в методите за изследване на антителата (подобрене на тяхната сензитивност и специфичност) критериите могат да бъдат актуализирани.

Лечение:

До момента не са провеждани контролирани проучвания относно лечението на анти-MOG антитяло свързаните заболявания. Изборът на терапевтичен режим се базира на емпирична преценка и индивидуален подход. Лечението на MOG-свързаната демиелинизация е заимствано от терапията на AQP4+ NMOSD. Острите пристъпи се лекуват незабавно с високи дози (0,5-1g) methylprednisolone венозно за 3-7 дни, след което се прилага prednisolone перорално. При пациентите с тежък пристъп или с недобър отговор към кортикостероид е добре рано да се проведе плазмафереза (или имуноглобулин

интравенозно) (21). Дългосрочното приложение на кортикостероиди профилактира появата на пореден пристъп. Понякога при прекратяването им се наблюдава пробив на болестта, т.нар. кортикостероид зависими пациенти (28).

Прилагането на имunosупресивна терапия веднага след началото на болестта все още е дискусабилно поради съществуването на монофазни форми. Оптималната продължителност на началната имunosупресия също не е уточнена. Поради по-добрата прогноза на MOG-свързаните заболявания спрямо AQP4+ NMOSD включването на модифицираща хода на болестта терапия се обсъжда случай по случай. Някои автори започват prednisolone незабавно и за продължителен период (10 mg дневно поне 6 месеца) (18). Повтарящи се пристъпи са характерни само при пациенти с персистиращи анти-MOG антитела. Не всички пациенти с персистиращи анти-MOG антитела обаче получават повторно релапси. Скорошно проучване, проследяващо анти-MOG позитивни пациенти препоръчва ре-тест на серологичния статус след 6 месеца (22). При негативирането на анти-MOG антителата (вероятна ремисия) преднизолоновата профилактика може бавно да бъде прекратена. За персистиращите серопозитивни пациенти с добра поносимост се обмисля продължаване на терапията до 12 месеца. За пациентите с повторен пристъп преди 6-ия месец е показано започване на кортикостероид-щадяща имunosупресия (при липса на противопоказания и мониториране). В клиничната практика се използват класически имunosупресори или редуциращите B-лимфоцитите терапии. До момента е натрупан най-голям опит с azathioprine, methotrexate, rituximab и mycophenolate mofetil (егва след постигане на имunosупресия се препоръчва бавно изтегляне на кортикостероида) (8). Тежестта на първия пристъп няма прогностично значение, но въпреки това при тежка остатъчната инвалидизация и при персистиране на анти-MOG антителата се предпочита дългосрочна имunosупресия. Публикувани са няколко доклада относно ефективна профилактика чрез интравенозно приложение на имуноглобулин (12, 28).

До този момент оптималният профилактичен режим при MOG-свързаните заболявания остава неуточнен. Поради липса на достатъчно данни медикаментите, модифициращи хода на болестта при MS, за които се знае, че влошават AQP4+ NMOSD (12, 15) не са показани. Одобрените моноклонални антитела satralizumab и eculizumab за лечение на NMOSD също не могат да бъдат препоръчани. Необходимо е бъдещи клинични проучвания да установят ползата от имunosупресивната терапия.

Сероконверсията при MOG-свързаните заболявания насочва към ремисия. Ето защо би било полезно да се установи оптималното време за серологично проследяване, ролята на титъра на анти-MOG антителата за прекратяване на терапията, както и ролята на други фактори, подпомагащи прогнозата.

Заклучение:

Понастоящем изглежда са налице достатъчно данни в подкрепа на дефинирането на анти-MOG свързаната демиелинизация на ЦНС като отделна болестна единица (или спектър от заболявания), различна от множествена склероза и AQP4+NMOSD. Точната ранна диагноза, както и прогнозата по отношение на пристъпите и инвалидизацията са все още предизвикателство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asgari, N., Skejoe, HP., Lillevang, S.T., et al. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study. *BMC Neurol.*, 2013, 13, 33.
2. Baumann, M., Hennes, E.M., Schanda, K., et al. Children with multiphasic disseminated encephalomyelitis and antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG): extending the spectrum of MOG antibodies positive diseases. *Mult. Scler.*, 2016, 22, 1821-1829.
3. Baumann, M., Sahin, K., Lechner, C., et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2015, 86, 265-272.
4. Berger, T., Reindl, M. Antibody biomarkers in CNS demyelinating disease – a long and winding road. *Eur. J. Neurol.*, 2015, 22, 1162-1166.
5. Berger, T., Rubner, P., Schautzer, F., et al. Antimyelelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 139-45.
6. Biotti, D., Bonneville, F., Tournaire, E., et al. Optic neuritis in patients with anti-MOG antibodies spectrum disorder: MRI and clinical features from a large multicentric cohort in France. *J. Neurol.*, 2017, 264, 2173-2175.
7. Brilot, F., Dale, R.C., Selzer, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann. Neurol.*, 2009, 66, 833-42.
8. Cobo-Calo, A., Sepulveda, M., Rollet, F., et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J. Neuroinflamm.*, 2019, 16, 134.
9. Cobo-Calvo, A., Ruiz, A., Maillart, E., et al. OFSEP and NOMADMUS Study Group. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: the MOGDOR study. *Neurology*, 2018, 90, 1858-1869.
10. Di Pauli, F., Mader, S., Rostasy, K., Schanda, K., Bajer-Kornek, B., et al. Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating disease. *Clin. Immunol.*, 2011, 138, 247-254.
11. Hacohen, Y., Rossor, T., Mankad, K., et al. "Leukodystrophy-like phenotype in children with myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Dev. Med. Child Neurol.*, 2018, 60, 417-423.
12. Hacohen, Y., Wong, Y.Y., Lechner, C., et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol.*, 2018, 75, 478.
13. Hamid, S.H.M., Whittam, D., Saviour, M., et al. Seizures and encephalitis in myelin oligodendrocyte glycoprotein IgG disease vs aquaporin 4 IgG disease. *JAMA Neurol.*, 2018, 75, 65-71.
14. Hennes, E.M., Baumann, M., Schanda, K., et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology*, 2017, 89, 900-908.
15. Jarius, S., Ruprecht, K., Kleiter, I., et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients Part 1: frequency, syndrome

- specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J. Neuroinflamm.*, 2016, 13, 279.
16. Jerius, S., Paul, F., Akias, O., Asgari, N., et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J. Neuroinflamm.*, 2018, 15, 134.
 17. Jurynczyk, M., Gheraldes, R., Probert, F., et al. Distinct brain imaging characteristics of autoantibody-mediated CNS condition and multiple sclerosis. *Brain*, 2017, 140, 617-627.
 18. Jurynczyk, M., Messina, S., Woodhall, M.R., et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*, 2017, 140, 3128-3138.
 19. Jurynczyk, M., Tackley, G., Kong, Y., et al. Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMOSD and MOG-antibody disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2017, 88, 132-136.
 20. Kitley, J., Waters, P., Woodhall, M., et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol.*, 2014, 71, 276-278.
 21. Kleiter, I., Gahlen, A., Borisow, V., et al. Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1153 treatment courses. *Ann. Neurol.*, 2016, 79, 2016-216.
 22. Lopes-Chiriboga, A.S., Majed, M., Fryer, J., Dubey, D., et al. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-Associated disorders. *JAMA Neurol.*, 2018, 75, 1355-1365.
 23. Mader, S., Gredler, V., Schanda, K., et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J. Neuroinflamm.*, 2011, 8, 184.
 24. Ogawa, R., Nakashima, I., Takahashi, T., et al. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 2017, 4, 322.
 25. Peschl, P., Bradl, M., Hofberger, R., et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: deciphering target in inflammatory demyelinating diseases. *Front. Immunol.*, 2017, 8-529.
 26. Probstel, A.K., Dornmair, K., Bittner, R., et al. Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*, 2011, 77, 6, 580-588.
 27. Probstel, A.K., Dornmair, K., et al. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with neuromyelitis optica phenotype. *J. Neuroinflamm.*, 2015, 12, 46.
 28. Ramanathan, S., Mohammad, S., Tantsis, E., et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2018, 89, 127-137.
 29. Ramanathan, S., Prelog, K., Barnes, E.H., et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2016, 22, 470-482.
 30. Rostasy, K., Mader, S., Schanda, K., et al. Antimyelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. *Arch. Neurol.*, 2012, 69, 752-756.
 31. Sato, D.K., Collegaro, D., Lana-Peixoto, M.A., et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*, 2014, 82, 474-481.
 32. Sepulveda, M., Armangue, T., Martinez-Hernandez, E., et al. Clinical spectrum associated with MOG autoimmunity in adults: significance of sharing rodent MOG epitopes. *J. Neurol.* 2016, 263, 1349-1360.
 33. Spadaro, M., Gerdes, L.A., Mayer, M.C., et al. Histopathology and clinical course of MOG-antibody-associated encephalomyelitis. *Ann. Clin. Trans. Neurol.*, 2015, 2, 295-301.
 34. Sparado, M., Gerdes, L.A., Krumbholz, M., et al. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 2016, 3, 257.
 35. Waters, P., Woodhall, M., O'Connor, K.C., et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat. Med.*, 2007, 13, 211-217.
 36. Wingerchuk, D.M., Banwell, B., Bennett, J.L., et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015, 85, 177-189.

Адрес за кореспонденция:

УМБАЛНП „Св. Наум“, София

Ул. „д-р Любен Русев“ №1

Тел.: 02/9702149

ivanovasonia@gmail.com

доц. д-р Соня Иванова, д.м.

НЕВРОИЗОБРАЗЯВАЩИ НАХОДКИ ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА С КОГНИТИВЕН ДЕФИЦИТ

Н. Топалов

Университетска многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия “Св. Наум”

NEUROIMAGING FINDINGS IN MULTIPLE SCLEROSIS WITH COGNITIVE DEFICITS

N. Topalov

University Hospital of Neurology and Psychiatry „St. Naum”

ABSTRACT

Neuropsychological studies have identified cognitive dys-

functions in more than 40% of patients with multiple sclerosis. Seriously disabling cognitive impairment in MS patients is associated with involvement of both white and gray matter, but more important is the neurodegenerative processes in the cortical and subcortical gray structures.

Multiple T2-lesions in white matter are associated with impaired metabolism in the cerebral hemispheres due to discontinuous projections between deep gray structures and functionally significant cortical areas.