

# MOG抗体阳性与阴性的急性播散性脑脊髓炎对比研究进展

董雪珊, 李秀娟\*

重庆医科大学附属儿童医院神经内科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2022年1月21日; 录用日期: 2022年2月11日; 发布日期: 2022年2月24日

## 摘要

急性播散性脑脊髓炎(ADEM)是一种罕见的中枢神经系统脱髓鞘疾病, 以脑病、多灶性神经功能缺损以及特征性影像特征为主要特点, 其发病机制尚未完全明确。近年的重要进展是抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG-Ab)与ADEM及其相关复发形式之间的关系逐渐被认识到, 但MOG抗体阳性相对于MOG抗体阴性的ADEM患者的临床、影像、治疗及预后特征仍不明确, 相关的对比研究很少, 且尚无文献总结其结论。对于MOG抗体在ADEM中的角色仍难以得到统一的认识。因此, 本文对伴或不伴MOG抗体的ADEM的对比研究进展做一综述, 以提高临床医生对该病的认识以及指导临床诊治, 并对未来研究方向进行了简单的展望。

## 关键词

急性播散性脑脊髓炎(ADEM), 抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG-Ab), 研究进展

# Research Progress in Differences between Acute Disseminated Encephalomyelitis with Positive and Negative MOG Antibodies

Xueshan Dong, Xiujuan Li\*

Department of Neurology Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Key Laboratory of Child Development and Disorders, Ministry of Education, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Jan. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Feb. 11<sup>th</sup>, 2022; published: Feb. 24<sup>th</sup>, 2022

\*通讯作者。

文章引用: 董雪珊, 李秀娟. MOG 抗体阳性与阴性的急性播散性脑脊髓炎对比研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 1306-1312. DOI: 10.12677/acm.2022.122190

## Abstract

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is a rare demyelinating disease of the central nervous system, characterized by encephalopathy, multifocal neurological deficits, and typical imaging features, whose pathogenesis is not yet fully understood. An important development in recent years is that the relationship between anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody (MOG-Ab) and ADEM and its related recurrence forms has gradually been recognized. However, the clinical, imaging, treatment, and prognostic characteristics of ADEM patients with positive MOG antibodies compared with those with negative MOG antibodies are still unclear. It is still difficult to get a unified understanding of the role of MOG antibody in ADEM. Therefore, our article reviewed the comparative research progress of ADEM with or without MOG antibody, aiming to improve clinicians' understanding of the disease and guide clinical diagnosis and treatment, and briefly prospected for future research directions.

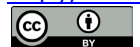
## Keywords

Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM), Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody (MOG-Ab), Research Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 背景

急性播散性脑脊髓炎(Acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)是罕见的中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)首次发作的广泛的炎性脱髓鞘疾病,世界范围内儿童的年发病率约为(0.2~0.8)/10万[1] [2] [3],在成人中的发病率很低[4],缺乏具体流行病学数据。该病以脑病、多灶性神经功能缺损以及特征性影像表现为主要特点,大部分患者对一线激素疗法效果较好,多为短暂的单相病程且具有良好的预后,但约5%~31%的ADEM患者可能出现包括多相性播散性脑脊髓炎(Multiphasic disseminated encephalomyelitis, MDEM)和ADEM后复发性视神经炎(ADEM followed by recurrent optic neuritis, ADEM-ON)在内的复发病程[2] [5] [6],少部分还可能向其他类型脱髓鞘病转化甚至死亡[7] [8]。由于缺乏敏感和特异的磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)标准以及血清或脑脊液的生物标志物, ADEM与其他类型脱髓鞘的鉴别及预后预测常常存在较大的困难[9]。

ADEM的发病机制尚未完全阐明,经典的假说是由分子模拟感染或免疫引发的髓磷脂的自身免疫反应[10]。近年来的一个关键发现是抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody, MOG-Ab)与ADEM以及MDEM、ADEM-ON等复发形式之间存在密切关联[11],其在ADEM的发病机制中还可能发挥了关键作用[12]。MOG抗体在包括ADEM在内的多种类型获得性脱髓鞘综合征中被检测到[13] [14],这类患者在临床表现、影像学特征及预后等方面具有一定的共性,被认为是不同于多发性硬化和水通道蛋白4(Aquaporin-4, AQP4)抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病的独立的疾病实体,被命名为MOG抗体相关疾病(MOG-Ab associated disorders, MOGAD) [15]。MOGAD多见于儿童, ADEM则是儿童MOGAD最常见的表型(约45.8%),而超过50%的儿童ADEM患者MOG抗体阳性[16]。

近年来,描述MOG抗体阳性的ADEM患者临床和影像特征的研究逐渐增多,但约有半数的ADEM

患者缺乏 MOG 抗体, 这类人群与 MOG 抗体阳性的患者在临床、影像特征以及预后等方面是否存在明显差异, 从而是否导致二者应有不同的治疗方式? 目前相关文献报道很少, 临床工作者对此仍存在许多的困惑, 亦缺乏规范的指南对这两类人群的治疗及随访策略进行指导。因此, 本文就 MOG 抗体阳性与阴性的 ADEM 对比研究现状做一综述, 并对未来的研究方向作出展望。

## 2. 临床特征

脑病和多灶性神经功能缺损是 ADEM 最突出的临床特点。脑病指不能由发热、发作后症状或全身症状解释的意识障碍或精神行为异常, 是诊断 ADEM 的必要条件之一[17]。除脑病外, 常见的神经系统症状包括锥体束征、共济失调、急性偏瘫、视神经或其他颅神经受累、癫痫发作、脊髓综合征以及语言障碍等, 还可能包括发热、头痛和嗜睡在内的一些非特异性症状[17] [18]。

目前尚无文献报道 MOG 抗体阳性与阴性的 ADEM 在临床特征上有明确的特异性差异。临床上区分两类人群的方式主要依赖于 MOG 抗体的检测。一项纳入 33 名患儿的回顾性研究认为除了抗体阳性的患者表现为情绪或行为问题的脑病比例较低外(5.3% vs 42.9%,  $P = 0.026$ ) [18], 两类人群在临床症状方面不存在显著性差异。而最新的一篇纳入 22 名儿童的研究则报道了更多的可能, 研究认为 MOG 抗体阳性的 ADEM 患儿更容易出现共济失调(50% vs 8.3%,  $P = 0.025$ ), 而 MOG 抗体阴性的患者则更多出现膀胱或直肠功能障碍(16.7% vs 58.3%,  $P = 0.035$ )、瘫痪(25% vs 83.3%,  $P = 0.04$ )以及合并脊髓 MRI 病变的脊髓综合征(16.7% vs 58.3%,  $P = 0.035$ ) [19]。遗憾的是, 由于目前报道的样本量少且缺乏多中心大样本的对比研究, 二者的临床特征是否存在差异仍难以得出一致的结论。

## 3. 影像学特征

相较于其他非特异性的实验室检查, 影像检查是诊断 ADEM 不可缺少的重要部分。其典型的 MRI 改变包括发病 3 月内出现的较大的、弥漫分布的、边界模糊的和白质为主的病灶, 同时还常常累及深部灰质、偶尔累及皮层灰质而很少出现 T1 低信号病变[17] [20]。

针对 MOGAD 中 ADEM 表型的研究认为 MOG 抗体阳性的 ADEM 常常与较大的、边界模糊的和双侧病变等典型特征有关[21]。Baumann 等人[18]的研究也支持这一观点, 认为 MOG 抗体阳性的影像相对典型, 很少存在小的、T1 低信号的、界限清楚的、脑室旁白质以及灰质病变等非典型的 MRI 特征, 与 MOG 抗体阴性的患儿相比具有显著差异(100% vs 57.1%,  $P = 0.003$ )。MOG 抗体阴性的影像则相对具有更大的异质性, 可能更多地出现上述非典型的影像特征。研究还表明虽然抗体阳性的病灶更加典型和明显, 但也更容易完全消散(58.8% vs 21.4%,  $P = 0.036$ )。但在 Zhang 等人[19]的对比研究中未能得出相同的结论(91.7% vs 66.7%,  $P = 0.158$ ), 该研究也并未随访 MRI 的结局。

在 MRI 病变分布方面, Baumann 等人[18]表明 MOG 抗体阳性的儿童分布更广、受累的解剖区域更多( $P = 0.035$ ), 尤其更容易出现 MOGAD 中典型的长节段的脊髓病变(92.9% vs 33.3%,  $P = 0.003$ ), 幕上病变分布的区域则没有明显的差异。而 Zhang 等人[19]并未对 MRI 病变分布广度进行研究对比, 对于病变分布的差异也得出了不同的结论, 未发现抗体阳性的 ADEM 更多出现脊髓 MRI 病灶, 但研究表明大部分存在脊髓病灶的抗体阳性患儿并无相应的临床症状, 而存在脊髓病灶的抗体阴性患儿均在临床上表现出相应的脊髓综合征。另外, 该研究中对抗体阳性人群的小脑区域的更多累及(58.3% vs 16.7%,  $P = 0.045$ )也解释了该研究中 MOG 抗体阳性患者临床更容易出现共济失调的原因。

## 4. 治疗

无论是否存在 MOG 抗体, ADEM 总体治疗原则都是免疫调节治疗, 治疗分为急性期和维持期两个

阶段。

伴或不伴 MOG 抗体的 ADEM 患者的急性期治疗措施并没有区别, 静脉大剂量皮质类固醇输注是一线治疗方案, 其对临床和影像学病灶的改善无法被任何其他急性期治疗手段替代[22]。此外静脉输注免疫球蛋白(Intravenous immunoglobulin, IVIG)和血浆置换作为二线疗法在临床上也有应用, IVIG 还常常与皮质类固醇联用[23]。大部分患者对急性期反应良好, 治疗开始的时机应该在发病后越早越好, 以最大程度地减少神经系统后遗症甚至永久性残疾的发生, 在治疗反应欠佳时则需要及时考虑升级治疗[4]。

大剂量激素冲击 3-5 天后的口服激素维持是最普遍的维持期治疗, 通过抑制疾病活动来维持急性治疗的疗效。口服激素减停的时间通常为 4~6 周[7] [24], 过早停药(<3 周)会增加复发风险[25]。在激素戒断期间及戒断后短时间内容易观察到复发, 特别是在 MOG 抗体阳性的研究人群中[26] [27]。因此, MOG 抗体阳性的患者需要更缓慢的激素减量过程, 研究表明其复发常常发生在快速减量过程中以及激素戒断后的 2 个月内, 多在成人每日泼尼松剂量 < 10 mg 和儿童 < 0.5 mg/kg 时[28]。有人提出持续口服激素可能与复发率降低有关[29], 但目前临床证据尚不足, 各研究随访时长不一, 激素口服剂量也具有异质性, 难以评估其对长期降低复发风险的有效性, 特别是长期使用激素对新陈代谢和骨骼的严重副作用使临床上的使用还需要谨慎考虑。除了口服激素维持治疗外, 常规的 IVIG 方案以及利妥昔单抗、硫唑嘌呤和霉酚酸酯等免疫抑制剂作为维持期治疗也会在复发病程中被考虑到。

## 5. 复发及预后

虽然 ADEM 常常是单相病程且预后良好, 但仍有多达 1/3 的患者会复发[6], 还可能转化为其他类型的脱髓鞘疾病, 遗留不同程度的后遗症甚至死亡[7]。ADEM 中 MOG 抗体的存在大多提示非多发性硬化病程[7] [28] [30], 阳性预测值约为 91% [30], 其预后也更加良好[18] [20], 这可能是因为 MOG 抗体阴性的 ADEM 患者后期转化为多发性硬化的可能性更大[30]。

目前对 ADEM 复发病程的管理仍然是一项巨大的挑战, 虽然单相病程的患者预后并不一定十分良好, 但每次复发病程潜在的累积效应都可能增加长期随访过程中的残疾风险[31]。选择合适的维持期治疗则是预防和控制复发的重要方式。由于很大一部分 MOG 抗体阳性的 ADEM 患者并不会发生多次复发以及伴随不良结局, MOG 抗体的存在并不意味着需要开始长期免疫抑制治疗[32], 甚至临床上对于首次轻度复发的患者有时采取暂时的随访观察[33]。但也有人认为 MOG 抗体阳性的病例一旦发生临床复发, 就应将长期免疫抑制剂的使用纳入考虑[34]。目前的观点尚不统一, 未来还需要对复发治疗方案的长期有效性和风险进行更多的评估以总结出对预后最有利的随访治疗共识。

尚无文献对伴或不伴 MOG 抗体的 ADEM 患者在治疗、复发及预后随访等方面的差异进行系统地对比, 仅有的两项回顾性研究仅对患儿的临床结局进行了粗略评估、大致比较了两类人群的结局。Baumann 等人[18]表明 MOG 抗体阳性的 ADEM 患儿临床完全缓解率更高(78.9% vs 68.3%,  $P = 0.036$ ), 而 Zhang 等人[19]则分别对比了接受免疫治疗前后两组患儿的改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)得分, 他们发现虽然免疫治疗前 MOG 抗体阴性的儿童 mRS 评分显著高于 MOG 抗体阳性组( $P = 0.010$ ), 但治疗后二者之间的 mRS 评分等级分布之间并无显著性差异, 提示虽然 MOG 抗体的急性期的临床表现更加严重, 但临床结局并不存在显著差异。虽然关于 MOGAD 的研究有认为 MOG 抗体阳性的、高滴度的、特别是持续阳性的 ADEM 患者更容易复发[13], 抗体滴度的降低甚至转阴与低复发风险的良好病程和预后相关[32] [35], 但在 MOG 抗体阴性的对比研究中并未得出一致的结论。此外, Reindl 等人[13]以及 Huppke 等人[36]还认为 MOG 抗体阳性可用于识别最初表现为 ADEM 的 ADEM-ON 儿童。但总体来说目前相关研究的样本量太少, 且大部分为回顾性研究, 缺乏权威的指南, MOG 抗体滴度变化在预测复发风险方面的作用仍不确定。而伴或不伴 MOG 抗体的 ADEM 患者在复发、长期预后以及遗留相关后遗症之

间的差异还需要进一步研究。

## 6. 总结与展望

综上所述, ADEM 是一种罕见的中枢神经系统获得性脱髓鞘疾病, 近年来关于 MOG 抗体在 ADEM 中的作用得到了关注, 但其总体的急性期治疗策略仍然没有发生变化, 对维持期治疗及随访仍然缺乏统一的方案共识。对于 MOG 抗体阴性的 ADEM 更是很少提及。MOG 抗体阳性与阴性的 ADEM 在临床表现、影像学特征等方面是否存在差异、存在怎样的差异尚未得到统一的定论, 其预后差异更是观点不一。未来还需要更多大样本、前瞻性的研究, 特别是在随访方面还需要提供更多的数据, 以使我们更全面地理解 MOG 抗体在 ADEM 中的角色, 为今后的精准治疗奠定基础。

## 参考文献

- [1] Boesen, M.S., Blinkenberg, M., Koch-Henriksen, N., Thygesen, L.C., Uldall, P.V., Magyari, M., *et al.* (2018) Implications of the International Paediatric Multiple Sclerosis Study Group Consensus Criteria for Paediatric Acute Disseminated Encephalomyelitis: A Nationwide Validation Study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, **60**, 1123-1131. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13798>
- [2] Leake, J.A., Albani, S., Kao, A.S., Senac, M.O., Billman, G.F., Nespeca, M.P., *et al.* (2004) Acute Disseminated Encephalomyelitis in Childhood: Epidemiologic, Clinical and Laboratory Features. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **23**, 756-764. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000133048.75452.dd>
- [3] Torisu, H., Kira, R., Ishizaki, Y., Sanefuji, M., Yamaguchi, Y., Yasumoto, S., *et al.* (2010) Clinical Study of Childhood Acute Disseminated Encephalomyelitis, Multiple Sclerosis, and Acute Transverse Myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain & Development*, **32**, 454-462. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.10.006>
- [4] Schwarz, S., Mohr, A., Knauth, M., Wildemann, B. and Storch-Hagenlocher, B. (2001) Acute Disseminated Encephalomyelitis: A Follow-up Study of 40 Adult Patients. *Neurology*, **56**, 1313-1318. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.10.1313>
- [5] Mikaeloff, Y., Caridade, G., Husson, B., Suissa, S. and Tardieu, M. (2007) Acute Disseminated Encephalomyelitis Cohort Study: Prognostic Factors for Relapse. *European Journal of Paediatric Neurology*, **11**, 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2006.11.007>
- [6] Koelman, D.L., Chahin, S., Mar, S.S., Venkatesan, A., Hoganson, G.M., Yeshokumar, A.K., *et al.* (2016) Acute Disseminated Encephalomyelitis in 228 Patients: A Retrospective, Multicenter US Study. *Neurology*, **86**, 2085-2093. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000002723>
- [7] Cole, J., Evans, E., Mwangi, M. and Mar, S. (2019) Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria. *Pediatric Neurology*, **100**, 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.017>
- [8] Ketelslegers, I.A., Visser, I.E., Neuteboom, R.F., Boon, M., Catsman-Berrevoets, C.E. and Hintzen, R.Q. (2011) Disease Course and Outcome of Acute Disseminated Encephalomyelitis Is More Severe in Adults than in Children. *Multiple Sclerosis Journal*, **17**, 441-448. <https://doi.org/10.1177/1352458510390068>
- [9] Brenton, J.N. and Banwell, B.L. (2016) Therapeutic Approach to the Management of Pediatric Demyelinating Disease: Multiple Sclerosis and Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Neurotherapeutics*, **13**, 84-95. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0396-0>
- [10] Jarousse, N., Viktorova, E.G., Pilipenko, E.V., Agol, V.I. and Brahic, M. (1999) An Attenuated Variant of the GDVII Strain of Theiler's Virus Does Not Persist and Does Not Infect the White Matter of the Central Nervous System. *Journal of Virology*, **73**, 801-804. <https://doi.org/10.1128/JVI.73.1.801-804.1999>
- [11] Wong, Y.Y.M., Hacoheh, Y., Armangue, T., Wassmer, E., Verhelst, H., Hemingway, C., *et al.* (2018) Paediatric Acute Disseminated Encephalomyelitis Followed by Optic Neuritis: Disease Course, Treatment Response and Outcome. *European Journal of Neurology*, **25**, 782-786. <https://doi.org/10.1111/ene.13602>
- [12] Chen, Y., Ma, F., Xu, Y., Chu, X. and Zhang, J. (2018) Vaccines and the Risk of Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Vaccine*, **36**, 3733-3739. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.063>
- [13] Reindl, M., Di Pauli, F., Rostásy, K. and Berger, T. (2013) The Spectrum of MOG Autoantibody-Associated Demyelinating Diseases. *Nature Reviews Neurology*, **9**, 455-461. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2013.118>
- [14] Waters, P., Woodhall, M., O'Connor, K.C., Reindl, M., Lang, B., Sato, D.K., *et al.* (2015) MOG Cell-Based Assay Detects Non-MS Patients with Inflammatory Neurologic Disease. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*

- tion, 2, Article No. e89. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000089>
- [15] Jarius, S., Paul, F., Aktas, O., Asgari, N., Dale, R.C., de Seze, J., *et al.* (2018) MOG Encephalomyelitis: International Recommendations on Diagnosis and Antibody Testing. *Journal of Neuroinflammation*, **15**, Article No. 134. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1144-2>
- [16] Bruijstens, A.L., Lechner, C., Flet-Berliac, L., Deiva, K., Neuteboom, R.F., Hemingway, C., *et al.* (2020) E.U. Paediatric MOG Consortium Consensus: Part 1—Classification of Clinical Phenotypes of Paediatric Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disorders. *European Journal of Paediatric Neurology*, **29**, 2-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.10.006>
- [17] Krupp, L.B., Tardieu, M., Amato, M.P., Banwell, B., Chitnis, T., Dale, R.C., *et al.* (2013) 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*, **19**, 1261-1267. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>
- [18] Baumann, M., Sahin, K., Lechner, C., Hennes, E.M., Schanda, K., Mader, S., *et al.* (2015) Clinical and Neuroradiological Differences of Paediatric Acute Disseminating Encephalomyelitis with and without Antibodies to the Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **86**, 265-272. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308346>
- [19] Zhang, M., Shen, J., Zhou, S., Du, X., Li, W., Yu, L., *et al.* (2020) Clinical and Neuroimaging Characteristics of Pediatric Acute Disseminating Encephalomyelitis with and without Antibodies to Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article ID: 593287. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.593287>
- [20] Hung, P.C., Wang, H.S., Chou, M.L., Lin, K.L., Hsieh, M.Y. and Wong, A.M. (2012) Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: A Single Institution Experience of 28 Patients. *Neuropediatrics*, **43**, 64-71. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1309309>
- [21] Baumann, M., Grams, A., Djurdjevic, T., Wendel, E.M., Lechner, C. and Behring, B., *et al.* (2018) MRI of the First Event in Pediatric Acquired Demyelinating Syndromes with Antibodies to Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein. *Journal of Neurology*, **265**, 845-855. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8781-3>
- [22] Alexander, M. and Murthy, J.M. (2011) Acute Disseminated Encephalomyelitis: Treatment Guidelines. *Annals of Indian Academy of Neurology*, **14**, S60-A64. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.83095>
- [23] Shahar, E., Andraus, J., Savitzki, D., Pilar, G. and Zelnik, N. (2002) Outcome of Severe Encephalomyelitis in Children: Effect of High-Dose Methylprednisolone and Immunoglobulins. *Journal of Child Neurology*, **17**, 810-814. <https://doi.org/10.1177/08830738020170111001>
- [24] Pohl, D., Alper, G., Van Haren, K., Kornberg, A.J., Lucchinetti, C.F., Tenenbaum, S., *et al.* (2016) Acute Disseminated Encephalomyelitis: Updates on an Inflammatory CNS Syndrome. *Neurology*, **87**, S38-S45. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002825>
- [25] Anlar, B., Basaran, C., Kose, G., *et al.* (2003) Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: Outcome and Prognosis. *Neuropediatrics*, **34**, 194-199. <https://doi.org/10.1055/s-2003-42208>
- [26] Cobo-Calvo, A., Ruiz, A., Maillart, E., Audoin, B., Zephir, H., Bourre, B., *et al.* (2018) Clinical Spectrum and Prognostic Value of CNS MOG Autoimmunity in Adults: The MOGADOR Study. *Neurology*, **90**, e1858-e1869. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005560>
- [27] Jurynczyk, M., Messina, S., Woodhall, M.R., Raza, N., Everett, R., Roca-Fernandez, A., *et al.* (2017) Clinical Presentation and Prognosis in MOG-Antibody Disease: A UK Study. *Brain*, **140**, 3128-3138. <https://doi.org/10.1093/brain/awx276>
- [28] Reindl, M. and Waters, P. (2019) Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies in Neurological Disease. *Nature Reviews Neurology*, **15**, 89-102. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0112-x>
- [29] Otallah, S. (2020) Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adults: A Focused Review Emphasizing New Developments. *Multiple Sclerosis Journal*, **27**, 1153-1160. <https://doi.org/10.1177/1352458520929627>
- [30] Hacoheh, Y., Absoud, M., Deiva, K., Hemingway, C., Nytrova, P., Woodhall, M., *et al.* (2015) Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies Are Associated with a Non-MS Course in Children. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **2**, Article No. e81. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000081>
- [31] Cobo-Calvo, A., Sepúlveda, M., Rollot, F., Armangué, T., Ruiz, A., Maillart, E., *et al.* (2019) Evaluation of Treatment Response in Adults with Relapsing MOG-Ab-Associated Disease. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, Article No. 134. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1525-1>
- [32] Waters, P., Fadda, G., Woodhall, M., O'Mahony, J., Brown, R.A. and Castro, D.A., *et al.* (2020) Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children with Demyelinating Syndromes. *JAMA Neurology*, **77**, 82-93. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2940>
- [33] Hino-Fukuyo, N., Haginoya, K., Takahashi, T., Nakashima, I., Fujihara, K., Takai, Y., *et al.* (2019) Long-Term Out-

- come of a Group of Japanese Children with Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein Encephalomyelitis without Preventive Immunosuppressive Therapy. *Brain & Development*, **41**, 790-795. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.06.004>
- [34] Jarius, S., Ruprecht, K., Kleiter, I., Borisow, N., Asgari, N., Pitarokoili, K., *et al.* (2016) MOG-IgG in NMO and Related Disorders: A Multicenter Study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, Clinical Presentation, Radiological and Laboratory Features, Treatment Responses, and Long-Term Outcome. *Journal of Neuroinflammation*, **13**, Article No. 280. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0718-0>
- [35] Pröbstel, A.K., Dornmair, K., Bittner, R., Sperl, P., Jenne, D., Magalhaes, S., *et al.* (2011) Antibodies to MOG Are Transient in Childhood Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Neurology*, **77**, 580-588. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318228c0b1>
- [36] Huppke, P., Rostasy, K., Karenfort, M., Huppke, B., Seidl, R., Leiz, S., *et al.* (2013) Acute Disseminated Encephalomyelitis Followed by Recurrent or Monophasic Optic Neuritis in Pediatric Patients. *Multiple Sclerosis Journal*, **19**, 941-946. <https://doi.org/10.1177/1352458512466317>