

# 免疫维持治疗在儿童复发性髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病的研究进展

郭雨慧, 李秀娟\*

重庆市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, 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年2月25日; 录用日期: 2024年3月19日; 发布日期: 2024年3月25日

## 摘要

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病(MOG-IgG associated disorders, MOGAD)是一种不同于多发性硬化(multiple sclerosis, MS)和视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)的免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病。该病儿童多见, 且表型多样, 可表现为单相或复发病程, 约28%~60%的儿童患者复发, 多次复发可能导致遗留视觉、认知、癫痫发作、运动障碍等神经功能障碍。控制急性发作、识别及预防复发、改善预后是临床关注的重点。目前急性期免疫治疗方案得到较大共识, 而预防复发的免疫维持治疗尚未有比较公认的方案。目前治疗策略主要来自一些小样本、回顾性研究, 并借助其他自身免疫性疾病的经验。本文就维持治疗的启动时机及不同方案进行综述以提高认识, 为早期治疗、改善预后提供借鉴。

## 关键词

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病(MOGAD), 儿童, 复发, 维持治疗, 研究进展

# Research Progress in Immune Maintenance Therapy for Recurrent Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Related Diseases in Children

Yuhui Guo, 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 Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing

\*通讯作者。

文章引用: 郭雨慧, 李秀娟. 免疫维持治疗在儿童复发性髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1240-1248. DOI: 10.12677/acm.2024.143834

## Abstract

**Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders (MOGAD) are immune-mediated inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system that are distinct from multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). It is common in children with a variety of phenotypes, and can manifest as a monophasic or recurrent course, with recurrence in about 28 to 60 percent of pediatric patients, and multiple recurrences may lead to neurological impairments such as residual vision, cognition, seizures, and movement disorders. Controlling acute exacerbations, identifying and preventing recurrence, and improving prognosis are the focus of clinical attention. At present, there is a great consensus on the immunotherapy regimen in the acute phase, but there is no well-established regimen for immunomaintenance therapy to prevent recurrence. Current treatment strategies are based on small, retrospective studies and experience with other autoimmune diseases. This article reviews the timing of initiation of maintenance therapy and different regimens to raise awareness, and provide reference for early treatment and prognosis.**

## Keywords

**Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disorders (MOGAD), Children, Relapse, Maintenance Therapy, Research Progress**

Copyright © 2024 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. 引言

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)是中枢神经髓鞘构成蛋白之一,参与髓鞘黏附,维持髓鞘完整性,易于与抗体结合成为自身抗体介导疾病的潜在位点[1]。目前已在多种获得性 CNS 脱髓鞘疾病(ADS)中发现 MOG 抗体。目前研究认为 MOGAD 是不同于视神经脊髓炎谱系疾病及多发性硬化的一种获得性脱髓鞘疾病。该病是儿童最常见的中枢神经系统获得性脱髓鞘疾病,随着对疾病的认识发现,有近一半的儿童 MOGAD 患者复发,治疗失败及复发可导致急剧的神经功能障碍[2] [3] [4] [5] [6],因此部分患者不仅需要急性期治疗,更需要以预防复发为目的的长程免疫维持治疗。Hacohen Y 等人发现硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯等药物可能不同程度的降低年化复发率。但现有临床数据多为小样本、回顾性研究或个案报道,不能确定药物的确切疗效以及何种药物更为有效。本文就维持治疗的启动时间、不同维持治疗药物的疗效及不良反应进行综述,为临床医生选择维持治疗方案提供思路。

## 2. 启动维持治疗的时机

临床上 MOGAD 的治疗策略借鉴于 AQP4 抗体阳性 NMOSD,但仍存在根本差异。在 AQP4-NMOSD 患者中,几乎所有患儿均会复发,加上疾病严重程度,使得首次发作后必须进行慢性免疫抑制[7] [8] [9]。相比之下,儿童 MOGAD 患者复发的风险似乎较低,但患者的残疾积累被认为与复发密切相关,每次复

发均可能导致长期预后不良, 因此启动维持治疗的时机上存在较大差异[5] [10]。2020 年全球医生治疗 MOGAD 的实践调查中, 有 53.8%的医生并没有遵循已出版的共识或指南, 其中一些差异性大的治疗方案值得大家关注和探讨[11]。

对于初次发作的 MOGAD 是否需要长期免疫治疗目前尚无定论。是否启动维持治疗通常受到几个因素的影响: 对初次发作的治疗反应、初次发作的严重程度、短期残疾风险(与第一次发作或累积发作有关)、短期和长期免疫抑制的风险和年龄。

对于首次发作(EDSS  $\geq$  3.0, 改良 rank 量表(mRS)  $\geq$  3.0, 和/或 VA  $\leq$  1/3 (0.3))急性治疗后 1~3 个月恢复不佳的患者(主要是 TM 和 ON 患者), 再次疾病打击可能会造成瘫痪或失明等严重后果, 应考虑及时开始维持治疗, 以防止首次复发。由于 ADEM 表型的患者在 3 个月的急性期可能出现波动的临床和/或放射学症状[12], 因此需要在发病时开始 IVMP 治疗后 1 个月至 3 个月内考虑“突然恶化”而不是新复发的可能性, 此时可能不需要积极启动免疫维持治疗。

研究发现超过半数的 MOGAD 儿童在发病后一年内出现复发[13], 初次发作与首次复发之间间隔较长的患者(>18 个月), 即使没有维持治疗, 部分复发病程的 MOGAD 患者也具有长期稳定的病程, 因此在这些患者是否使用维持治疗应当加以权衡; HACOHEM 报道了一些未予以免疫治疗的(68.75%, 22/32) MOGAD 儿童患者虽有复发病程(中位复发数为 1.0 (1.0~7.0)), 但在 5 年的随访期间恢复良好(最后一次随访时 ARR 为 0, 并且没有神经系统后遗症、EDSS 评分为 0) [10] [14]。

值得关注的是, 很难预测新诊断的患者是否要发展为临床复发, 通常需要对初诊的患者进行临床监测, 一些无症状的进展可能有提示作用, 如 MOG 抗体滴度持续阳性、MRI 影像学进展及光学相干断层扫描(OCT)记录的视神经炎(optic neuritis, ON)亚临床恶化, 但是否需要维持治疗尚存在争议。

MOG-IgG 在 MOGAD 中发挥重要作用, 是其重要的诊断依据。最近的研究表明, 在儿童和成人患者中, 初次发作后持续的 MOG-IgG1 血清阳性与较高的复发率相关, 70%~89%的患者在随访中复发[15] [16] [17] [18]。在 42 例连续 2 年监测抗体滴度的 MOGAD 儿童患者中, 约 38%的患者经历复发, 他们的 MOG-IgG 抗体滴度均持续阳性且高于单相患者, 在接受免疫调节治疗后, 血清抗体转阴并且未在进一步复发[13]。一项关于成人及儿童的 MOGAD 的纵向 MOG 抗体检测的研究中, 复发病程患者的缓解期血清抗体滴度明显高于单相患者, 首次缓解期(至少 3 个月评估)血清抗体的高滴度(1:2560)与后续复发的风险增加相关[19]。这似乎支持对 MOG 抗体滴度持续阳性及抗体滴度较高的患者尽早免疫抑制治疗。但是也有研究表明, 在 81% (13/16)的单相性 MOGAD 儿童中可保持 MOG 抗体持续阳性[20], 过早的维持治疗也可能是不合适的。

MOGAD 患者的 MRI 异常可在大脑、视神经和脊髓中检测到, 具体取决于临床上受影响的神经系统解剖区域[21] [22] [23] [24]。ADEM 是儿童 MOGAD 最常见表型, 多数患儿会对头颅 MRI 进行随访。目前尚不清楚它们是否会随着时间的推移而累积临床上无症状的磁共振成像病变, 以及这些病变是否能预测未来复发的风险以及使用慢性免疫疗法。在一项包括儿童及成人 MOGAD 患者的研究中, 在发作期及缓解期对他们进行 MRI 监测, 发现了 3.0% (5/167)的缓解期无症状新发脑部病变, 从发现新发脑部病变到下一次复发的中位时间为 2 个月, 而在没有任何无症状新发脑部病变的情况下, 为 73 个月, 他们认为尽管无症状 MRI 病变虽然少见, 但能预测复发[25]。而在加拿大的儿童 MOGAD 队列中, 在 10 名出现一个或多个无症状脑部病变的患者随访 7 年后, 8 人(80%)临床上仍为单相, 2 例(20%)复发; 因此他们认为临床复发性疾病的阳性预测值仅为 20%, 仅检测无症状病变不需要立即开始慢性免疫治疗[26]。Hacohen 等人发现了儿童 MOGAD 的一种不常见 MRI 模式, 表现为广泛、融合且分布大致对称的白质营养不良样改变, 该种 MRI 模式的 7 名患者均有复发, 其中 4 例接受维持治疗后仍复发, 因此对“脑白质营养不良”表型的 MOGAD 患者可能需积极进行免疫维持治疗[27]。

视神经炎的预后可以通过功能(视力)和结构如轴突损伤和髓鞘损伤(通过光学相干断层扫描及视觉诱发电位等方法推断)来衡量[28]。患有 MOGAD 的患者可能存在亚临床 ON 事件, 视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度显著降低[29]。既往一项研究发现, 患有各种复发性脱髓鞘综合征的儿童长期视力损害与 RNFL 厚度呈负相关[30]。但 Havla J 等人研究发现, 尽管与 AQP4 抗体阳性视神经炎相比, MOG 抗体相关 ON 存在严重且几乎相同的神经轴索性视网膜萎缩, 但儿童 MOG 抗体相关 ON 的视力恢复优于成人, 与年龄相关的皮质神经可塑性可能是结构变化和功能结果之间巨大差异的原因[31]。因此对这类亚临床视神经炎进展的患者进行药物干预仍需进一步前瞻性研究讨论。

### 3. 维持治疗药物的疗效及安全性研究进展

目前儿童 MOGAD 的治疗尚缺乏高质量的临床研究证据, 维持治疗方案包括多种免疫抑制剂, 如硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)、利妥昔单抗(rituximab, RTX)、定期输注免疫球蛋白(intravenous immunoglobulins, IVIG)和口服糖皮质激素维持, 选择何种药物更好尚无明确定论, 以下就目前的药物研究进展进行综述。

#### 3.1. 糖皮质激素

MOGAD 是一种类固醇敏感的疾病, 急性期激素是一线药物, 但激素的维持时间尚存在很大分歧。一项国际调查中, 59.7%的医生选择在急性期后给予超过 3 个月的激素口服, 也有 15.2%的人认为激素的使用可缩短在 3 个月以内, MARIGNIER 等人对 MOGAD 发表的个人观点中也有一些儿科医生认为类固醇疗程应少于 4 周[11] [32]。一些作者主张在治疗开始后谨慎类固醇激素减量, 以最大限度地降低复发风险并减少累积的类固醇激素负担, 因为当泼尼松剂量维持在 5~10 mg/d 和停药后 2 个月容易复发[33] [34]。NOSADINI 等人发现在儿童 MOGAD 中, 在第一次疾病事件发生时使用皮质类固醇 5 周或更长时间与疾病复发病程的几率降低 6.7 倍独立相关, 所以他们认为可以将口服激素减量的疗程控制在 5 周[34]。在英国队列中, <3 个月的免疫抑制治疗(多为激素)的复发风险为 47%, 3~6 个月的复发风险为 22%, 超过 6 个月的复发风险为 26% [5]。HECOHEN 报道的儿童口服激素超过 6 个月的复发率为 62.5%, 但在一项包括成人及儿童的研究中激素维持治疗失败率仅为 5%, ARR 从治疗前的 2 降低为 0 [14] [33]。

借鉴 NMOSD 等免疫性疾病的诊疗经验, 小剂量激素联合其他免疫抑制药物可能使患者受益。在美国, 迄今为止最大的一项分析成人及儿童 MOG 抗体阳性复发患者治疗效果的研究中, 观察到口服强的松的失败率非常低(5%) [33]。然而, 几乎所有这些患者都同时接受了 AZA、MMF、IVIG 或 RTX 等其他免疫疗法的治疗, 这表明这些联合疗法对 MOGAD 亦具有协同作用。Jarius 等报道称应用硫唑嘌呤的 41% 的患者复发发生在治疗开始的 6 个月内, 且在此期间观察到的大多数(12/14)发作发生在未联合使用口服类固醇的患者身上[4]。儿童 MOGAD 尚无临床研究比较单独使用激素与联合激素的免疫抑制治疗的疗效, 但有一项包括成人和儿童 MOGAD 的研究发现单独口服泼尼松与联合激素的免疫抑制治疗相比复发时间和复发风险无统计学差异, 但在 24 个月的多变量分析中, 泼尼松组患者的复发风险显著降低, 泼尼松组 2 年的复发风险为 23.5%, 而联合激素的免疫抑制治疗组为 40.9% [35]。考虑到免疫抑制剂可能带来的感染等并发症, 单独使用口服激素似乎是不错的选择。

此外, 与长期每日口服皮质类固醇相比, 短时间内脉冲高剂量皮质类固醇的严重副作用发生率较低, 也有人提出定期 IVMP 的方案治疗神经免疫性疾病。每月静脉注射甲泼尼龙在多发性硬化(MS)及慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病(CIDP)中被证实是安全有效的[36] [37]。在一项脉冲大剂量地塞米松与标准泼尼松治疗 CIDP 的随机对照视野中两组治疗的缓解率无统计学差异, 均比基线高约 40%。但接受地塞米松治疗的患者改善速度几乎是其两倍。两组的不良事件发生率相似且均较为轻微, 但更多接



受泼尼松龙治疗的患者报告失眠和库欣综合征[38]。目前 MOGAD 尚无激素冲击维持治疗的文献报道, 但似乎值得尝试借鉴。

## 3.2. 四种常用药物

### 3.2.1. 吗替麦考酚酯

一些回顾性研究提到了 MMF 在 MOGAD 中的疗效, 在这些研究中仅少部分包括了儿童 MOGAD。接受 MMF 一线治疗的病例数 3 到 30 例不等, 治疗期间的复发率为 27%~75%, 同时亦降低 MOGAD 的年复发率(annual recurrence rate, ARR) [6] [14] [33] [39] [40]。Hacohen 及 Cobo-Calvo 等人研究发现 MMF 治疗在儿童及成人 MOGAD 未观察到 EDSS 评分进展[14] [40]。在一项观察 MMF 在 MOGAD 中的长期疗效的瞻性研究中仅 1 例(1.9%, 1/79)患者因不良反应停药, 其余也仅个例报道[14] [33] [41]。

### 3.2.2. 硫唑嘌呤

AZA 治疗儿童 MOGAD 病例数较少, 治疗后的复发率约 50%, 患者的 ARR 可有不同程度的下降, 随访中 EDSS 评分的变化提及较少, 仅 1 项研究中提及治疗后 EDSS 评分从 2.5 变为 2.6 [6] [14] [39] [40] [42]。在 MOGAD 患者中有报道 3/7 使用 AZA 因严重恶心停药[33]。

### 3.2.3. 利妥昔单抗

RTX 在 MOGAD 患者中的使用借鉴了 NMOSD 治疗方案, 近来有研究结果提示 RTX 对 MOGAD 可能疗效较低, 一项 MOGAD 复发预防疗法的荟萃分析中总结 RTX 治疗后无复发患者比例为 66% (95% CI: 55%~77%) [4] [6] [14] [33] [40] [42]。但在 AQP4 阳性 NMOSD 中, 复发主要发生在 RTX 生物学效应降低时。而在 MOGAD 中, 有报道在 B 细胞耗竭的情况下仍有 22/57 (38.6%)复发[43]。RTX 最常见的并发症是低丙种球蛋白血症及继发感染, 同时可能出现病毒再激活如 CMV、乙型肝炎、单纯疱疹病毒[44] [45] [46]。在一项免疫抑制治疗 MOGAD 的疗效和安全性的荟萃分析中, 7/149 (4.70%)患者出现输液相关反应, 8/149 (5.37%)患者发生白细胞减少, 6/149 (4.02%)患者发生低丙种球蛋白血症, 2/149 (1.34%)患者发生感染[47]。

### 3.2.4. 免疫球蛋白

免疫球蛋白制剂是献血者的血浆中提取的, 含有针对多种病原体的抗体, 以及许多外来和自身抗原, 通过静脉滴注, 即所谓的静脉免疫球蛋白, 被用作缺乏免疫球蛋白的患者的替代疗法。大剂量 IVIG 的免疫调节和抗炎作用使得 IVIG 在各种炎症性疾病中广泛应用。来自对照临床试验的证据已确定 IVIG 是吉兰-巴雷综合征、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病和多灶性运动神经病的一线疗法, 并被证明是治疗越来越多的神经系统疾病的有效抗炎和免疫调节疗法, 静脉注射免疫球蛋白是唯一不诱导免疫抑制的治疗方法[48]。多项研究均表明定期 IVIG 可降低 MOGAD 患者的年复发率, Hacohen 等人还发现定期 IVIG 除减少复发外, EDSS 评分也有所改善(从 2.2 到 1.2,  $P = 0.01$ ), 在其他方案如 AZA、MMF 中并未发现 EDSS 明显改善, 同时考虑到 IVIG 副作用少, 目前认为在儿童 MOGAD 中, IVIG 优于其他方案[14] [33] [39]。鉴于 IVIG 费用较高, 探索有效、更经济的使用方案很有必要, 现有研究仅限于使用静脉注射丙种球蛋白(IVIG)。与 IVIG 相比, 皮下注射 Ig (SCIG)可能表现出多种优势, 包括自行给药和较少的全身不良反应, 同时 SOTIRCHOS 等人报告了 6 例接受皮下注射 Ig (SCIG)治疗的 MOGAD 患者, 耐受性良好, 随访期间无任何复发[49]。

## 3.3. 其他新的药物

了解自身抗体的病理机制可以导致治疗成功, 如 NMOSD 的特征是星形胶质细胞蛋白 AQP4 的致病

性自身抗体[50]。基于病理学、转移实验和详细的体外分析,已经提出了补体介导的抗 AQP4 抗体的致病作用[51][52][53]。基于这些发现,靶向补体因子 C5 的依库珠单抗已在 NMOSD 患者中进行了测试,并取得了临床效果[54]。基于 B 细胞耗竭疗法对其他脱髓鞘疾病的疗效,以及包括儿童和成人在内的多项研究中也显示出 RTX 对 MOGAD 的疗效,奥法妥尤单抗作为一种新型的全人源化抗 CD20 单克隆抗体,已有病案报道皮下注射奥法妥尤单抗治疗 MOGAD 的病例,并且成功预防复发[55][56]。这种皮下注射途径对患者来说更方便,可能为临床选择药物带来新的可能。IL-6 是一种促炎细胞因子,在诱导实验性自身免疫性脑炎(EAE)中起关键作用[57],MOGAD 患者急性发作期间脑脊液 IL-6 升高[58][59]。托珠单抗是一种靶向 IL-6 受体的人源化单克隆抗体。最近发表了几份病例报告,描述了静脉注射和皮下注射托珠单抗用于其他免疫治疗失败的复发性 MOGAD 成年患者,最终患者均未在复发[60][61][62][63]。最新的一项基于小鼠的基础研究显示 MOG-Abs 通过补体激活和 FcγR 激活介导脱髓鞘,选择性靶向新生儿 Fc 受体治疗可能是 MOGAD 的一种治疗方法[64][65]。

#### 4. 总结

综上所述,MOGAD 多数呈单向型病程,预后良好,但少部分会出现一次或者多次复发,临床表型复杂多样,在随访期间表型可能会发生变化,复发次数较多、不恰当治疗可能遗留不同程度的后遗症,一些亚临床指标可能预测复发,有必要考虑预防复发的免疫抑制治疗。监测 MOG 抗体滴度、MRI、OCT 等亚临床状态,可能帮助指导但不能决定治疗决策。目前治疗方案包括急性期治疗和复发维持治疗,但目前复发维持治疗方案主要基于回顾性和观察性研究以及专家共识的方案,在实践中仍存在较大争议。激素在儿童 MOGAD 中的应用值得探究,如疗程、不同给药方式等。AZA、MMF、RTX 等免疫抑制剂维持治疗 MOGAD 均有效且安全性良好,而儿童 MOGAD 中定期 IVIG 优于其他方案。一些新兴的生物制剂如托珠单抗、奥法妥尤单抗等及原有药物的不同给药方式的疗效及安全性均需研究证实。未来大样本、多中心、前瞻性的研究将有助于为 MOGAD 治疗提供新的思路和新的方法。

#### 作者贡献

郭雨慧负责文章的设计、构思和文献的收集、整理及论文写作;李秀娟负责文章的修订、质量控制及审校并对文章整体负责。

#### 参考文献

- [1] See, J., Zhang, X., Eraydin, N., *et al.* (2004) Oligodendrocyte Maturation Is Inhibited by Bone Morphogenetic Protein. *Molecular and Cellular Neurosciences*, **26**, 481-492. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2004.04.004>
- [2] Armangue, T., Olivé-Cirera, G., Martínez-Hernandez, E., *et al.* (2020) Associations of Paediatric Demyelinating and Encephalitic Syndromes with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies: A Multicentre Observational Study. *The Lancet Neurology*, **19**, 234-246. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30488-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30488-0)
- [3] Boesen, M.S., Jensen, P.E.H., Born, A.P., *et al.* (2019) Incidence of Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease in Denmark 2008-2018: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **33**, 162-167. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.06.002>
- [4] Jarius, S., Ruprecht, K., Kleiter, I., *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>
- [5] Jurynczyk, M., Messina, S., Woodhall, M.R., *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>
- [6] Mao, L., Yang, L., Kessi, M., *et al.* (2019) Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody Diseases in Children in Central South China: Clinical Features, Treatments, Influencing Factors, and Outcomes. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article No. 868. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00868>

- [7] Weinschenker, B.G. and Wingerchuk, D.M. (2017) Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clinic Proceedings*, **92**, 663-679. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.12.014>
- [8] Akaishi, T., Takahashi, T., Misu, T., *et al.* (2020) Progressive Patterns of Neurological Disability in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 13890. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70919-w>
- [9] Jarius, S., Aktas, O., Azyberg, I., *et al.* (2023) Update on the Diagnosis and Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD)—Revised Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Journal of Neurology*, **270**, 3341-3368. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11634-0>
- [10] Bruijstens, A.L., Wendel, E.M., Lechner, C., *et al.* (2020) E.U. Paediatric MOG Consortium Consensus: Part 5. Treatment of Paediatric Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disorders. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, **29**, 41-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.10.005>
- [11] Whittam, D.H., Karthikeyan, V., Gibbons, E., *et al.* (2020) Treatment of MOG Antibody Associated Disorders: Results of an International Survey. *Journal of Neurology*, **267**, 3565-3577. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10026-y>
- [12] Bruijstens, A.L., Lechner, C., Flet-Berliac, L., *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: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, **29**, 2-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.10.006>
- [13] Wendel, E.M., Thonke, H.S., Bertolini, A., *et al.* (2022) Temporal Dynamics of MOG Antibodies in Children with Acquired Demyelinating Syndrome. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **9**, e200035.
- [14] Hacoheh, Y., Wong, Y.Y., Lechner, C., *et al.* (2018) Disease Course and Treatment Responses in Children with Relapsing Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *JAMA Neurology*, **75**, 478-487. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4601>
- [15] Oliveira, L.M., Apóstolos-Pereira, S.L., Pitombeira, M.S., *et al.* (2019) Persistent MOG-IgG Positivity Is a Predictor of Recurrence in MOG-IgG-Associated Optic Neuritis, Encephalitis and Myelitis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **25**, 1907-1914. <https://doi.org/10.1177/1352458518811597>
- [16] Hennes, E.M., Baumann, M., Schanda, K., *et al.* (2017) Prognostic Relevance of MOG Antibodies in Children with an Acquired Demyelinating Syndrome. *Neurology*, **89**, 900-908. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004312>
- [17] Cobo-Calvo, A., Ruiz, A., Rollot, F., *et al.* (2021) Clinical Features and Risk of Relapse in Children and Adults with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *Annals of Neurology*, **89**, 30-41. <https://doi.org/10.1002/ana.25909>
- [18] López-Chiriboga, A.S., Majed, M., Fryer, J., *et al.* (2018) Association of MOG-IgG Serostatus with Relapse after Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurology*, **75**, 1355-1363. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1814>
- [19] Gastaldi, M., Foadelli, T., Greco, G., *et al.* (2023) Prognostic Relevance of Quantitative and Longitudinal MOG Antibody Testing in Patients with MOGAD: A Multicentre Retrospective Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **94**, 201-210. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-330237>
- [20] Duignan, S., Wright, S., Rossor, T., *et al.* (2018) Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibodies Are Highly Specific in Children with Acquired Demyelinating Syndromes. *Developmental Medicine and Child Neurology*, **60**, 958-962. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13703>
- [21] Mariano, R., Messina, S., Roca-Fernandez, A., *et al.* (2021) Quantitative Spinal Cord MRI in MOG-Antibody Disease, Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. *Brain*, **144**, 198-212. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa347>
- [22] Cortese, R., Battaglini, M., Prados, F., *et al.* (2023) Clinical and MRI Measures to Identify Non-Acute MOG-Antibody Disease in Adults. *Brain*, **146**, 2489-2501. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa347>
- [23] Fernandez-Carbonell, C., Vargas-Lowy, D., Musallam, A., *et al.* (2016) Clinical and MRI Phenotype of Children with MOG Antibodies. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **22**, 174-184. <https://doi.org/10.1177/1352458515587751>
- [24] Solomon, A.J., Arrambide, G., Brownlee, W.J., *et al.* (2023) Differential Diagnosis of Suspected Multiple Sclerosis: An Updated Consensus Approach. *The Lancet Neurology*, **22**, 750-768. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00148-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00148-5)
- [25] Camera, V., Holm-Mercer, L., Ali, A.A.H., *et al.* (2021) Frequency of New Silent MRI Lesions in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease and Aquaporin-4 Antibody Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Network Open*, **4**, E2137833. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.37833>
- [26] Fadda, G., Banwell, B., Waters, P., *et al.* (2021) Silent New Brain MRI Lesions in Children with MOG-Antibody As-

- sociated Disease. *Annals of Neurology*, **89**, 408-413. <https://doi.org/10.1002/ana.25957>
- [27] Hacoheh, Y., Rossor, T., Mankad, K., *et al.* (2018) "Leukodystrophy-Like" Phenotype in Children with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *Developmental Medicine and Child Neurology*, **60**, 417-423. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13649>
- [28] Bennett, J.L., Nickerson, M., Costello, F., *et al.* (2015) Re-Evaluating the Treatment of Acute Optic Neuritis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **86**, 799-808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308185>
- [29] Oertel, F.C., Outteryck, O., Knier, B., *et al.* (2019) Optical Coherence Tomography in Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotein Antibody-Seropositive Patients: A Longitudinal Study. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, Article No. 154. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1521-5>
- [30] Eyre, M., Hameed, A., Wright, S., *et al.* (2018) Retinal Nerve Fibre Layer Thinning Is Associated with Worse Visual Outcome after Optic Neuritis in Children with a Relapsing Demyelinating Syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, **60**, 1244-1250. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13757>
- [31] Havla, J., Pakeerathan, T., Schwake, C., *et al.* (2021) Age-Dependent Favorable Visual Recovery despite Significant Retinal Atrophy in Pediatric MOGAD: How Much Retina Do You Really Need to See Well? *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No 121. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02160-9>
- [32] Marignier, R., Hacoheh, Y., Cobo-Calvo, A., *et al.* (2021) Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *The Lancet Neurology*, **20**, 762-772. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00218-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00218-0)
- [33] Ramanathan, S., Mohammad, S., Tantsis, E., *et al.* (2018) Clinical Course, Therapeutic Responses and Outcomes in Relapsing MOG Antibody-Associated Demyelination. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **89**, 127-137. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316880>
- [34] Nosadini, M., Eyre, M., Giacomini, T., *et al.* (2023) Early Immunotherapy and Longer Corticosteroid Treatment Are Associated with Lower Risk of Relapsing Disease Course in Pediatric MOGAD. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **10**, e200065. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200065>
- [35] Satukijchai, C., Mariano, R., Messina, S., *et al.* (2022) Factors Associated with Relapse and Treatment of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease in the United Kingdom. *JAMA Network Open*, **5**, E2142780. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.42780>
- [36] Eftimov, F., Vermeulen, M., Van Doorn, P.A., *et al.* (2012) Long-Term Remission of CIDP after Pulsed Dexamethasone or Short-Term Prednisolone Treatment. *Neurology*, **78**, 1079-1084. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824e8f84>
- [37] Ratzer, R., Iversen, P., Börnsen, L., *et al.* (2016) Monthly Oral Methylprednisolone Pulse Treatment in Progressive Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **22**, 926-934. <https://doi.org/10.1177/1352458515605908>
- [38] Van Schaik, I.N., Eftimov, F., Van Doorn, P.A., *et al.* (2010) Pulsed High-Dose Dexamethasone versus Standard Prednisolone Treatment for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (PREDICT Study): A Double-Blind, Randomised, Controlled Trial. *The Lancet Neurology*, **9**, 245-253. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70021-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70021-1)
- [39] Chen, J.J., Flanagan, E.P., Bhatti, M.T., *et al.* (2020) Steroid-Sparing Maintenance Immunotherapy for MOG-IgG Associated Disorder. *Neurology*, **95**, E111-E120. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009758>
- [40] Cobo-Calvo, A., Sepúlveda, M., Rollet, F., *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>
- [41] Li, S., Ren, H., Xu, Y., *et al.* (2020) Long-Term Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disorders: A Prospective Study. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **7**, e705. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000705>
- [42] Zhou, J., Lu, X., Zhang, Y., *et al.* (2019) Follow-Up Study on Chinese Children with Relapsing MOG-IgG-Associated Central Nervous System Demyelination. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **28**, 4-10. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.001>
- [43] Whittam, D.H., Cobo-Calvo, A., Lopez-Chiriboga, A.S., *et al.* (2020) Treatment of MOG-IgG-Associated Disorder with Rituximab: An International Study of 121 Patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **44**, Article ID: 102251. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102251>
- [44] Albassam, F., Longoni, G., Yea, C., *et al.* (2020) Rituximab in Children with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody and Relapsing Neuroinflammatory Disease. *Developmental Medicine and Child Neurology*, **62**, 390-395. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102251>
- [45] Dale, R.C., Brilot, F., Duffy, L.V., *et al.* (2014) Utility and Safety of Rituximab in Pediatric Autoimmune and Inflammatory CNS Disease. *Neurology*, **83**, 142-150. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000570>



- [46] Avouac, A., Maarouf, A., Stellmann, J.P., *et al.* (2021) Rituximab-Induced Hypogammaglobulinemia and Infections in AQP4 and MOG Antibody-Associated Diseases. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **8**, e1179. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000977>
- [47] Lai, Q.L., Zhang, Y.X., Cai, M.T., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Immunosuppressive Therapy in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **14**. <https://doi.org/10.1177/17562864211054157>
- [48] Lünemann, J.D., Nimmerjahn, F. and Dalakas, M.C. (2015) Intravenous Immunoglobulin in Neurology—Mode of Action and Clinical Efficacy. *Nature Reviews Neurology*, **11**, 80-89. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.253>
- [49] Sotirchos, E.S., Vasileiou, E.S., Salky, R., *et al.* (2022) Treatment of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Associated Disease with Subcutaneous Immune Globulin. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **57**, Article ID: 103462. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103462>
- [50] Lennon, V.A., Kryzer, T.J., Pittock, S.J., *et al.* (2005) IgG Marker of Optic-Spinal Multiple Sclerosis Binds to the Aquaporin-4 Water Channel. *The Journal of Experimental Medicine*, **202**, 473-477. <https://doi.org/10.1084/jem.20050304>
- [51] Phuan, P.W., Ratelade, J., Rossi, A., *et al.* (2012) Complement-Dependent Cytotoxicity in Neuromyelitis Optica Requires Aquaporin-4 Protein Assembly in Orthogonal Arrays. *The Journal of Biological Chemistry*, **287**, 13829-13839. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.344325>
- [52] Soltys, J., Liu, Y., Ritchie, A., *et al.* (2019) Membrane Assembly of Aquaporin-4 Autoantibodies Regulates Classical Complement Activation in Neuromyelitis Optica. *The Journal of Clinical Investigation*, **129**, 2000-2013. <https://doi.org/10.1172/JCI122942>
- [53] Takai, Y., Misu, T., Suzuki, H., *et al.* (2021) Staging of Astrocytopathy and Complement Activation in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Brain*, **144**, 2401-2415. <https://doi.org/10.1093/brain/awab102>
- [54] Stathopoulos, P. and Dalakas, M.C. (2022) The Role of Complement and Complement Therapeutics in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Expert Review of Clinical Immunology*, **18**, 933-945. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2105205>
- [55] Hiya, S., Yoshimura, H. and Kawamoto, M. (2023) Successful Treatment with Subcutaneous Ofatumumab in an Adolescent Patient with Refractory Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Immunoglobulin G-Associated Disease (MOGAD). *eNeurologicalSci*, **31**, Article ID: 100461. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2023.100461>
- [56] Zhang, R., Wang, L., Tao, Y., *et al.* (2023) The Case Report of MOG and NMDAR IgG Double Positive Encephalitis Treated with Subcutaneous Ofatumumab. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1183488. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1183488>
- [57] Okuda, Y., Sakoda, S., Fujimura, H., *et al.* (1999) IL-6 Plays A Crucial Role in the Induction Phase of Myelin Oligodendrocyte Glucoprotein 35-55 Induced Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*, **101**, 188-196. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(99\)00139-3](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(99)00139-3)
- [58] Kaneko, K., Sato, D.K., Nakashima, I., *et al.* (2018) CSF Cytokine Profile in MOG-IgG+ Neurological Disease Is Similar to AQP4-IgG+ NMOSD but Distinct from MS: A Cross-Sectional Study and Potential Therapeutic Implications. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **89**, 927-936. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-317969>
- [59] Kothur, K., Wienholt, L., Tantsis, E.M., *et al.* (2016) B Cell, Th17, and Neutrophil Related Cerebrospinal Fluid Cytokine/Chemokines Are Elevated in MOG Antibody Associated Demyelination. *PLOS ONE*, **11**, e0149411. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149411>
- [60] Novi, G., Gastaldi, M., Franciotta, D., *et al.* (2019) Tocilizumab in MOG-Antibody Spectrum Disorder: A Case Report. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **27**, 312-314. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.11.012>
- [61] Hayward-Koennecke, H., Reindl, M., Martin, R., *et al.* (2019) Tocilizumab Treatment in Severe Recurrent Anti-MOG-Associated Optic Neuritis. *Neurology*, **92**, 765-767. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007312>
- [62] Elsbernd, P.M., Hoffman, W.R., Carter, J.L., *et al.* (2021) Interleukin-6 Inhibition with Tocilizumab for Relapsing MOG-IgG Associated Disorder (MOGAD): A Case-Series and Review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **48**, Article ID: 102696. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102696>
- [63] Rigal, J., Pugnet, G., Ciron, J., *et al.* (2020) Off-Label Use of Tocilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders and MOG-Antibody-Associated Diseases: A Case-Series. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **46**, Article ID: 102483. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102483>
- [64] Mader, S., Ho, S., Wong, H.K., *et al.* (2023) Dissection of Complement and Fc-Receptor-Mediated Pathomechanisms of Autoantibodies to Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **120**, E2300648120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2300648120>
- [65] Ruck, T., Nimmerjahn, F., Wiendl, H., *et al.* (2022) Next-Generation Antibody-Based Therapies in Neurology. *Brain*, **145**, 1229-1241. <https://doi.org/10.1093/brain/awab465>