

Pediatric Neuroimmunologic Diseases Biobenchmarks



Hücre ve Moleküler Biobelirteçler

Dr. Edibe Pembegül Yıldız
İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
30.04.2026



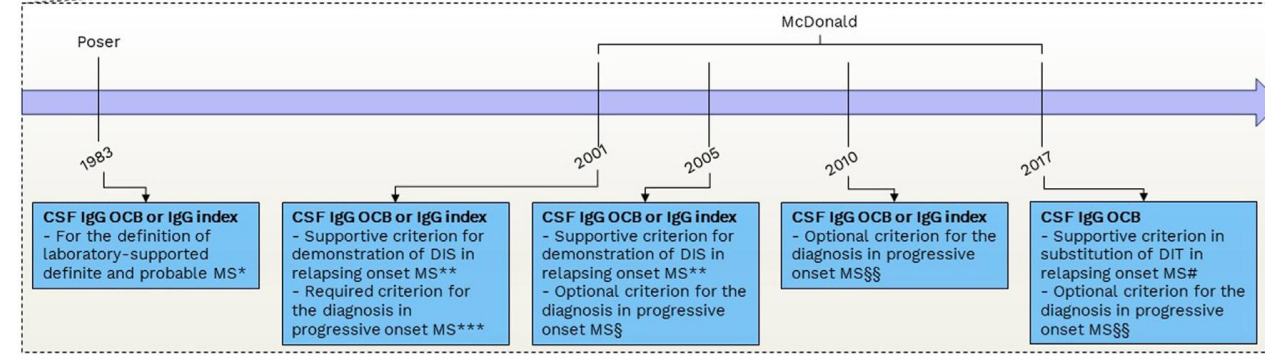
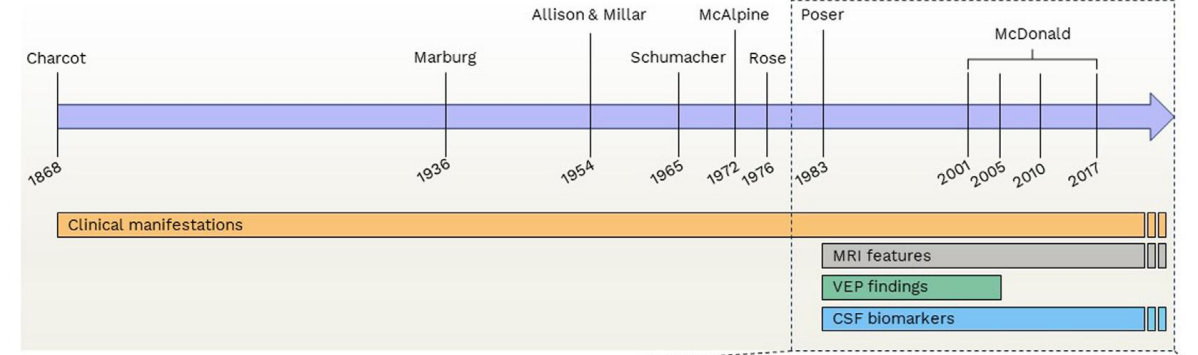
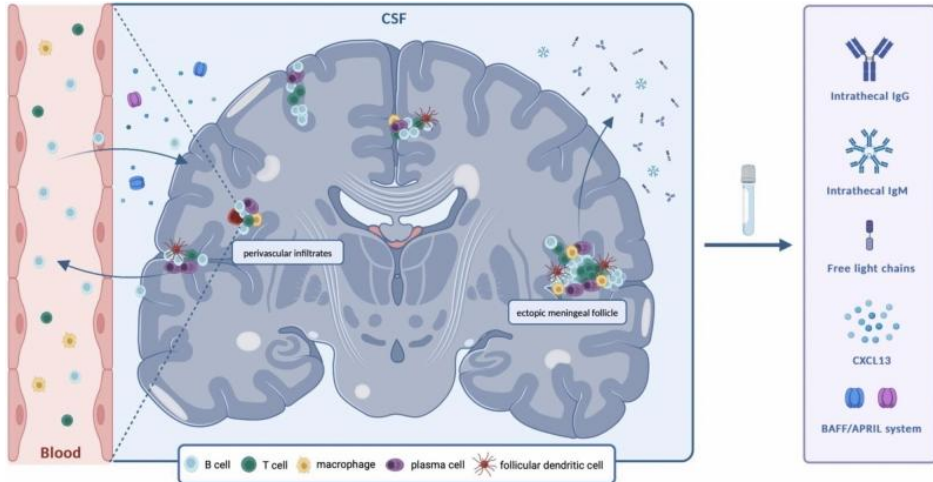
Pediatric Neuroimmunologic Diseases

Neural system inflammation responses characterized, heterogeneous group of diseases.

- 🎯 Early diagnosis
- 🎯 Disease management
- 🎯 Evaluation of treatment response
- 🎯 Prognosis prediction will be provided
need for correctly selected biomarkers

Oligoklonal Band

- Klinik uygulamada en yaygın kullanılan moleküler biyobelirteç
- İntratekal antikor sentezi varlığını güvenilir şekilde gösterir
- Serum ve BOS örneklerinde IgG üretimini karşılaştırır
 - IgM veya IgA OKB testleri:
Standartize değildir ve klinikte sık kullanılmazlar
- **Kalitatif** bir yöntem



Journal of Neurology (2025) 272:211
<https://doi.org/10.1007/s00415-025-12907-6>

REVIEW

CSF biomarkers of B-cell activation in multiple sclerosis: a clinical perspective

Elena Di Sabatino¹ · Diana Ferraro² · Lorenzo Gaetani¹ · Edoardo Emiliano¹ · Lucilla Parnetti¹ · Massimiliano Di Filippo¹

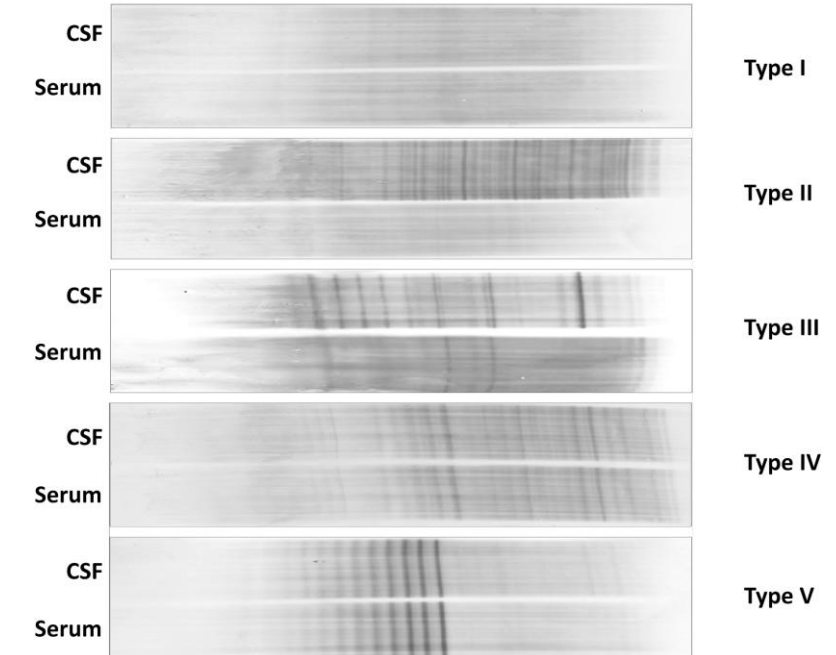
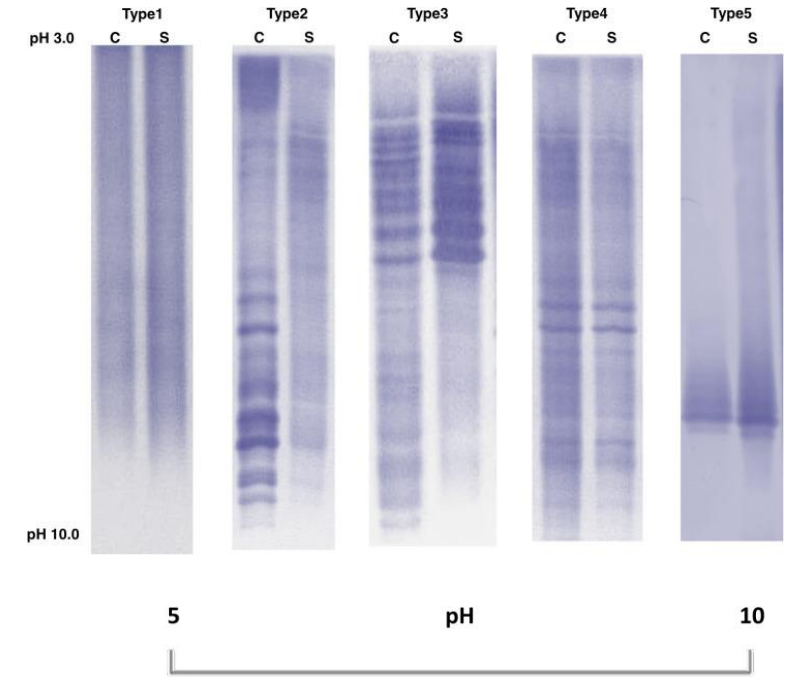
Oligoklonal Band

METODOLOJİ

- İzoelektrik Odaklama (IEF) + IgG immun işaretleme
 - Altın standart, teknik olarak zor
 - En yüksek spesivite-sensivite
 - ✓ Proteinleri pH yüklerine göre ayırır.
 - ✓ IgG bantlarını özgün olarak görselleştirir.
- Agaroz Jel Elektroforezi (yanlış negatiflik sık)
- Kapiler Elektroforez (hızlı sonuç, düşük spesifite)

Oligoklonal Band

- **Tip 1 patern:** BOS ve serumda OKB yoktur (İntratekal IgG sentezi yok, normal patern)
- **Tip 2 patern:** Sadece BOS'ta OKB'ler vardır (intratekal IgG sentezi var)
- **Tip 3 patern:** Sadece BOS'a ait OKB'lerin yanı sıra BOS ve serumda aynı bantlar vardır (intratekal IgG sentezi var)
- **Tip 4 patern:** BOS ve serumda aynı OKB'ler vardır (intratekal IgG sentezi yok)
- **Tip 5 patern:** BOS ve serumda monoklonal bantlar var (intratekal IgG sentezi yok, monoklonal gammopati)



Oligoklonal Band- *kllinik önem*

- **Multipl skleroz > %90** **NMOSB < %25** **MOGAD ~ %10**
- MS - 2017 McDonald kriterleri --- TANISAL ✓
- Klinik ve radyolojik --- PROGNOZ ?

❖ Parmak izi? Bazı çalışmalar natalizumab / kladribin gibi heDMT'lerle kaybolabilir

❖ Yüksek BOS NfL ve OKB varlığı;

KIS ve RIS ---- MS gelişim riski (bağımsız risk fakt)

Ataklar arası kısa süre

Erken relaps

Erken ve yüksek engellilik oranı (lezyon yükü ile beraber)

Oligoklonal Band- *klirik önem*

Negatif OKB, MS'i dışlamaz;

Pozitif OKB --- Negatif OKB ? ÇELİŞKİLİ SONUÇLAR

Erken başlangıç (~3.8 yaş)

EDSS puanı ≥ 3.0 'a ulaşma riski iki kat daha yüksek (Tintore M, Brain2015)

Daha sık **bilişsel** bozukluk, **hafıza** sorunları (Gaetani L, Neural Regen Res2021)

OKB (-) mutlaka daha olumlu bir hastalık seyrini **garanti etmez** (Siritho S, J Neurol Sci2009)

OKB'lerin **gelecekteki hastalık aktivitesi veya şiddetini değil**, hastalık varlığını yansıtır
(Kürtüncü M, Mult Scl Relat Dis.2026)

NMOSB ve MOGAD'da OKB pozitifliğinin prognoz ile ilişkisi net değil

Oligoklonal Band- ayırıcı tanı

1. Sistemik inflamatuvar/otoimmün hast.

Nörolupus (%42-65)

Sjögren sendromu (%25)

Nörobeçet sendromu (%10-56)

Nörosarkoidoz (%3-40)

2. Otoimmün ensefalitler

Anti-NMDAR ensefaliti (%35-79)

LGI1 (%5-19)

CASPR2 (%23-32)

GABA-A ve B (%23-50)

Anti GAD ensefaliti (>%50)

GFAP astrositopatisi (%54-77)

Systemic inflammatory with CNS involvement		Positive OCBs (%)	Type 1 (%)	Type 2	Type 3	Type 4	Type 5
		Type 2/3—unpaired	Normal	Unpaired		Paired	Monoclonal
Neurosarcoidosis	41	27					
	11	3					
	61	42					
SLE with CNS involvement	19	23.5					
CNS vasculitis	17	10.8	78.4	10.8	0	10.8	0
Parenchymal neuro-Behçet's syndrome	74	0	86.4	0	0	13.6	0
CVST Behçet's syndrome	22	25					
Sjögren's syndrome with CNS involvement	8						
Autoimmune encephalitides							
NMDAR	82	35					
	196	>50					
	57	78.9					
LGI1	36	19					
	41	5					
CASPR2	38	23-32					
GABA-B	10	40					
	19	>50					
GABA-A	24	23-32					
AMPA	19	37					
IgLON5	29	7					
GlyR	62	23-32					
GAD	163	>50					
GFAP	24	54					
	39	77					

Oligoclonal bands

Mark D Willis¹, Karim L Kreft², Bethan Dancy³

Oligoklonal Band- ayırıcı tanı

3. MSS enfeksiyonları

Nöroborelyozis (~ %80)

Nörosfiliz (%90-100)

SSPE (%90-100)

4. Neuromuskular-motor nöron

AIDP (%40)

ALS (%4-10)

5. Diğer

MSS hematolojik maligniteler (%53)

	n=	Positive OCBs (%)	Type 1 (%)	Type 2	Type 3	Type 4	Type 5
		Type 2/3—unpaired	Normal	Unpaired		Paired	Monoclonal
CNS infections							
Neuroborreliosis	10	90					
COVID-19 and neurological involvement	103	1.9	40.8	0	1.9	56.3	1
Chronic meningitis	14	14					
Epilepsy/seizures							
Epileptic seizure	264	8.7	45.1	5.3	3.4	45.5	0.8
Status epilepticus—non-infective	39	10					
Neuromuscular							
Peripheral neuropathy	310	5	43.6	3.3	1.7	49.4	2.3
Muscular diseases*	77	1.3	46.8	0	1.3	52	0
ALS	457	10	28	2	8	60	2
	33	9					
	259	3.5					
Motor neuron disease	147	8.2	50.3	4.1	4.1	38.8	2.7
AIDP	47	40.4					
	33	3					
CIDP	20	5					
Neurodegenerative							
Movement disorders total	140	12.1	44.3	5.7	6.4	40	3.6
Idiopathic Parkinson's disease	41	9.7					
Atypical Parkinson's disease	25	12					
Spinocerebellar syndrome	25	16					
Choreatic movement disorder	11	18.2					
Alzheimer's disease	516	11	21	2	9	67	1
	70	6	77	3	3	17	
Dementia	117	7.6	38.5	5.9	1.7	52.2	2.6

IgG İndeksi

- İntratekal IgG üretiminin **kantitatif** ölçüsü
- OKB'lerden daha az tanısal hassasiyete sahiptir
- KBB hasarı varlığında yanlış pozitif sonuçlara daha yatkındır

$$IgG\ index = \frac{BOS/serum\ IgG}{BOS/serum\ albumin}$$

- Anlamlı yüksek değer ≥ 0.7

IgG indeksi

METODOLOJİ

- **Nefelometri/Türbidimetri**

Altın standart yöntemdir

Yüksek doğruluk, hızlı sonuç

- **ELISA**

Kolay uygulanabilir

Yüksek konsantrasyonlarda dilüsyon gerekir.

- **Kapiler Elektroforez**

Protein elektroforezi ile birlikte albumin/IgG oranı hesaplanabilir.

IgG İndeksi- *linik önem*

- MS tanısı için %89 özgüllüğü vardır (Mejdoub et al, 2019).
- OKB pozitif hastaların yaklaşık **%75'ini** tespit ettiği gösterilmiş (Freedman MS, Arch Neurol. 2005) *Düşük tanısal doğruluk

- **Prognostik etki**

yüksek seviyeler daha kötü klinik seyir ve

progresif MS'e ilerleme riskinin artması (Izquierdo G, Acta Neurol Scand. 2002)

serebral gri madde atrofisinin şiddeti ile ilişkilidir (Seraji N, Neuroimaging. 2017)

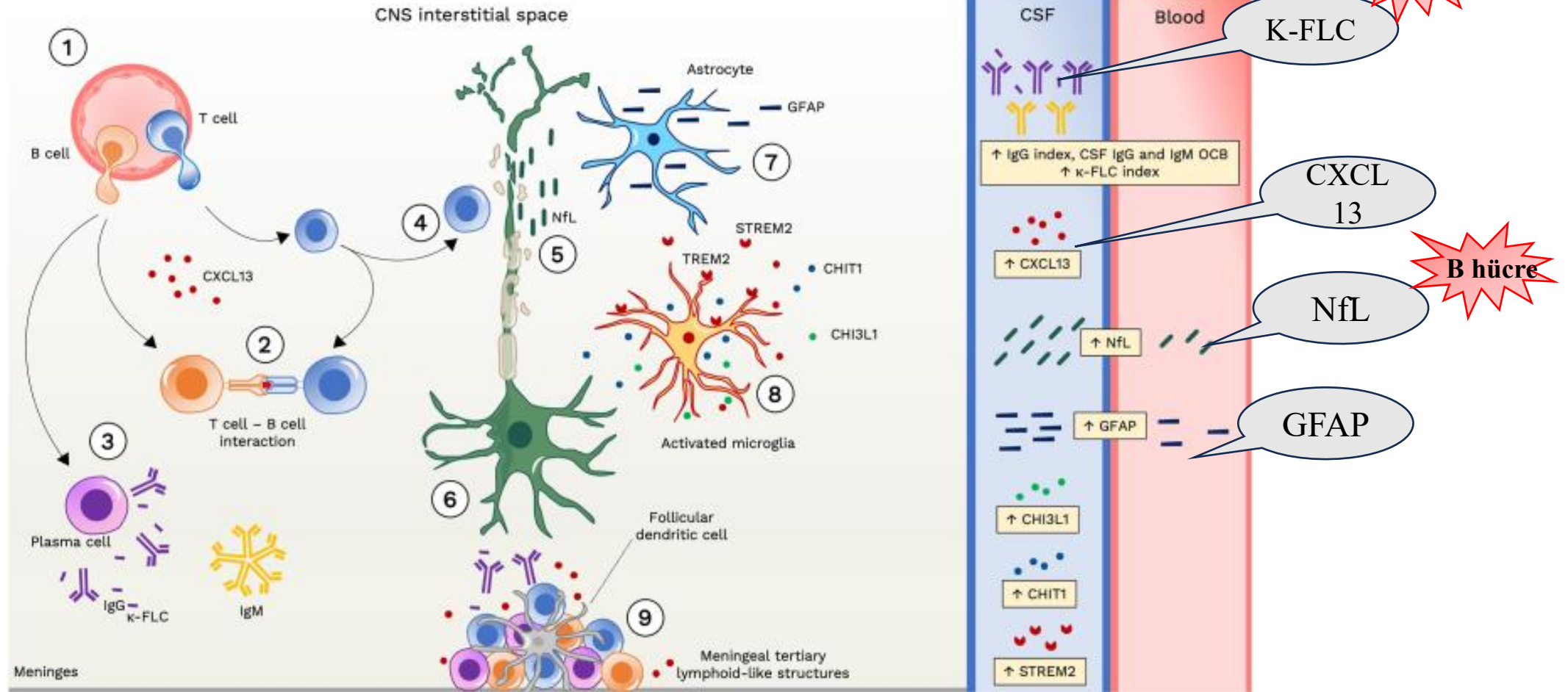
IgG İndeksi- ayırıcı tanı

IgG indeksi ≥ 0.7

- NMOSB (%20-30)
- MOGAD (%10-30)
- Meningoensefalitler
- Otoimmün ensefalitler (%20-50)
- anti-NMDAR ensefaliti
- Nörosarkoidoz (%30-50)
- Nörobeçet sendromu (~%30)
- Nörolupus (~%20)

Kappa Serbest Hafif Zincir

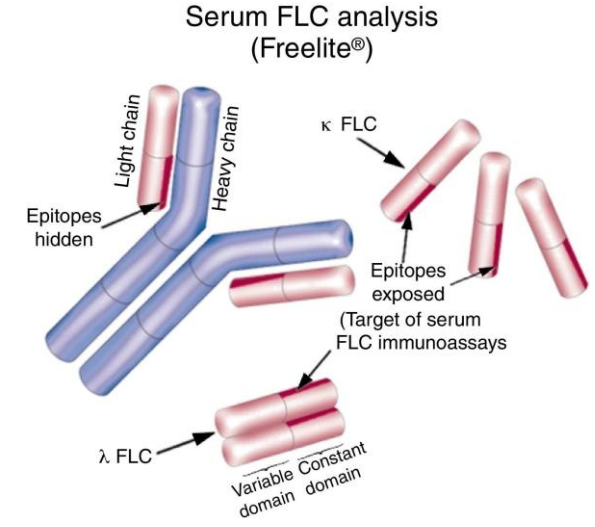
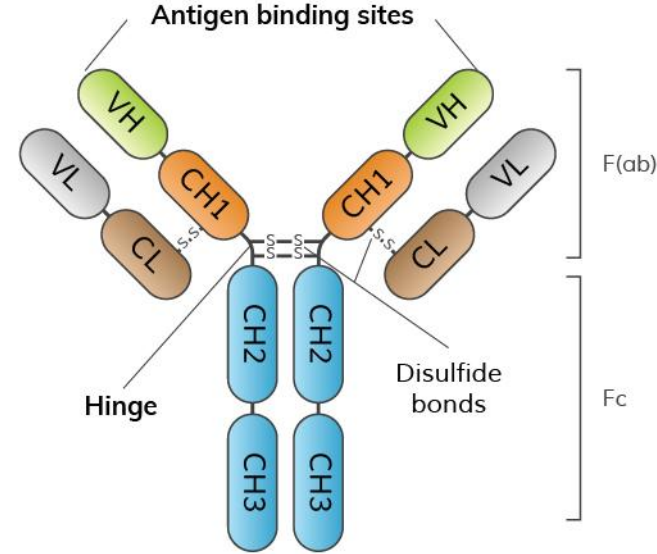
(Kappa Free Light Chains-KFLC)



κ-FLC

🧠 **İntratekal immün aktivasyon göstergesi**
intratekal **B hücre aktivasyonu** sonucu oluşan
serbest Ig hafif zinciridir
κ-FLC = **intratekal immünoglobulin sentezinin**
kantitatif göstergesi

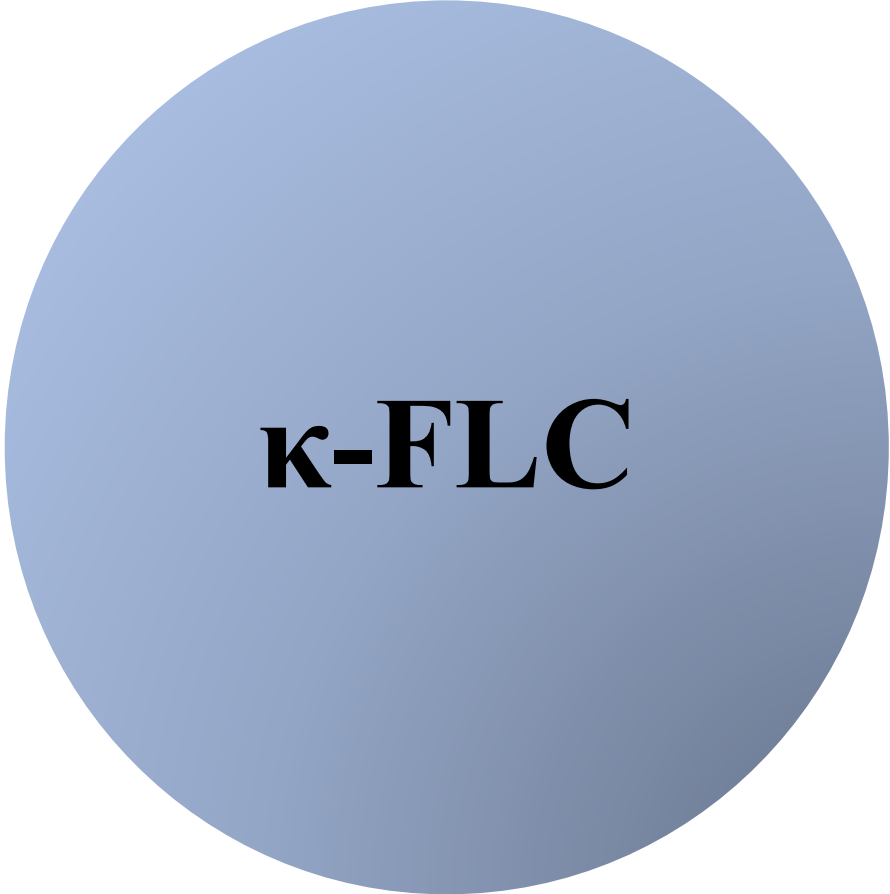
$$KFLC \text{ index} = \frac{CSF \text{ KFLC} \times serum \text{ Albumin}}{serum \text{ KFLC} \times CSF \text{ Albumin}}$$



BOS intratekal κ-FLC fraksiyonunun belirlenmesi, IgG indeksi ve IgG OCB'nin bazı sınırlamalarının üstesinden gelebilir.

κ-FLC indeksi intratekal IgG yanı sıra IgA ve/veya IgM sentezi durumlarında da yükselir.

κ-FLC indeksi yaklaşık 1 ile 500 arasında bir aralığı kapsayan metrik bir sonuç verir, yani nicel bir parametredir,



κ -FLC

METODOLOJİ

1- Nefelometri/Türbidimetri

Altın standart

Yüksek spesifiteye sahiptir,

Hızlı sonuç

Yüksek konsantrasyonlarda yalancı negatif sonuç verebilir

2- ELISA

Spesifitesi daha düşüktür

3- Kapiler Elektroforez

KFLC/ λ FLC oranı ile ek bilgi sağlar

Kappa Serbest Hafif Zincir – *Klinik önemi* (Kappa Free Light Chains- κ -FLC)

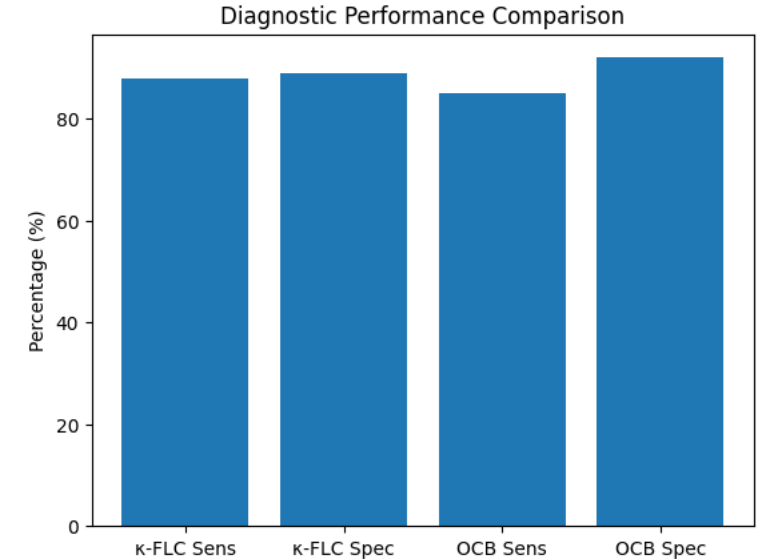
Tanı

- 32 çalışma analiz edilmiş
- CIS/MS hastası:3322, kontrol grubu: 5849
- κ -FLC indeksinin tanısal doğruluğunu ele almıştır.
- Tüm çalışmalar, kontrollere kıyasla CIS/MS hastalarında κ -FLC indeksinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir.

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
κ-FLC index	52–100 (% 88)	69–100 (% 89)
OCB	37–100 (% 85)	74–100 (% 92)

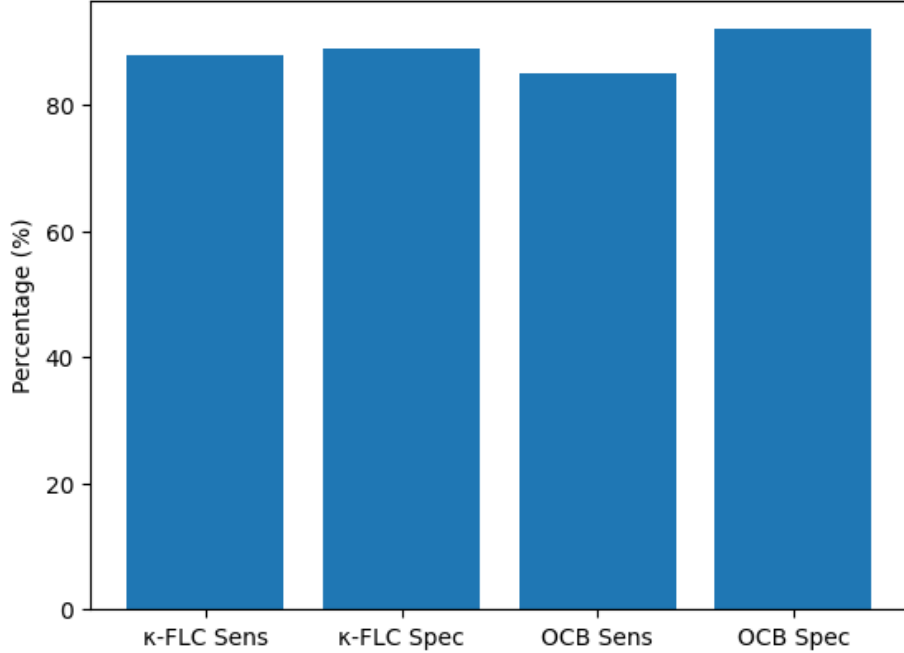
Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis

Harald Hegen, Janette Walde , Klaus Berek , Georgina Arrambide , Sharmilee Gnanapavan , Batia Kaplan, Michael Khalil , Ruba Saadeh, Charlotte Teunissen , Hayrettin Tumani, Luisa M Villar, Maria Alice V Willrich, Henrik Zetterberg and Florian Deisenhammer 



κ -FLC- *Klinik önemi*

Diagnostic Performance Comparison



MS şüphesi olan ve **OKB negatif** veya **tek bir BOS IgG bandı** olan hastalarda özellikle yararlı olabilir.

Yüksek bir κ -indeksi ($\geq 5,8—6,4$)

OKB negatif MS'li bireylerin %25-54'ünde

Tek bir BOS IgG bandı olan bireylerin %38-43'ünde

MS için anlamlı eşik değer
 κ -FLC index > 6.1

Kappa Serbest Hafif Zincir – *Klinik önemi*

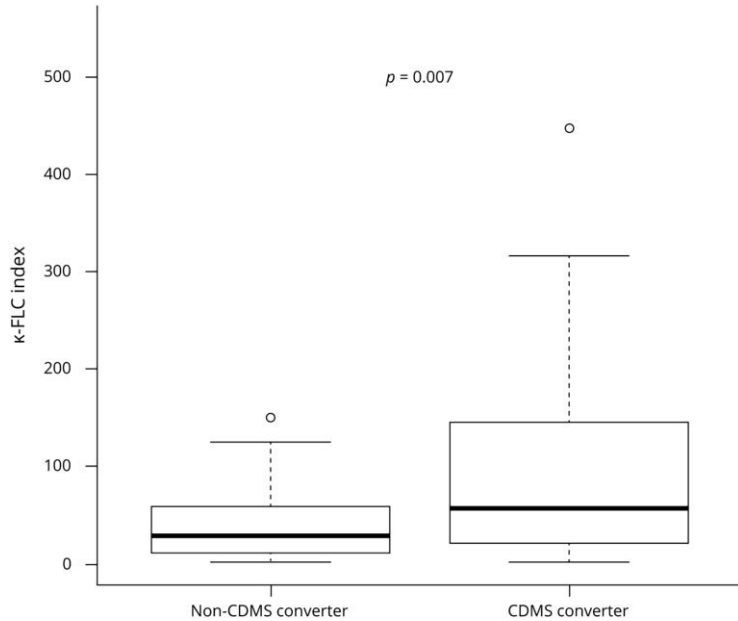
ARTICLE | May 28, 2021 | 6

Check for updates

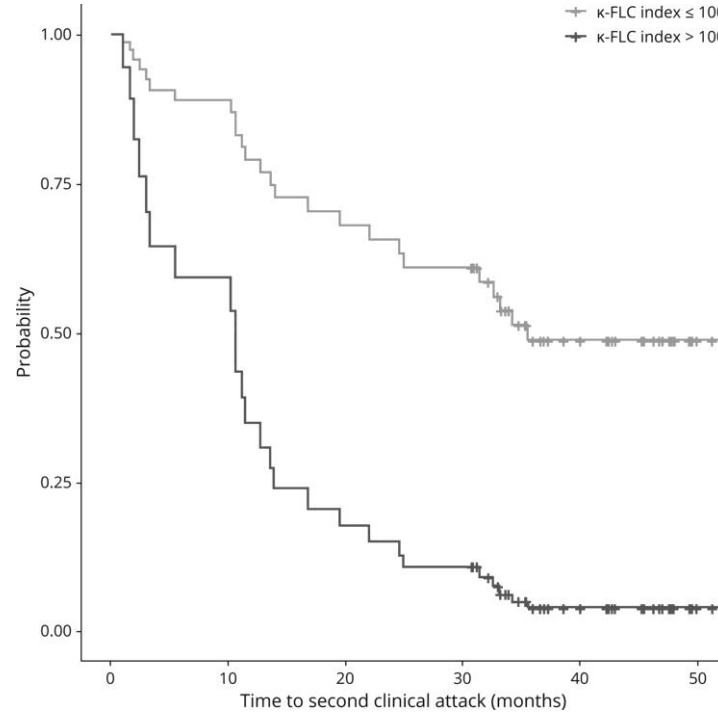
Kappa-Free Light Chains in CSF Predict Early Multiple Sclerosis Disease Activity

Klaus Berek, MD, Gabriel Bsteh, MD, PhD, Michael Auer, MD, PhD, Franziska Di Pauli, MD, PhD, Astrid Grams, MD, Dejan Milosavljevic, BSc, MSc, Paulina Poskaite, MD, ... [SHOW ALL](#) ... and Harald Hegen, PD, MD, PhD | [AUTHORS INFO & AFFILIATIONS](#)July 2021 issue • 8 (4) e1005 • <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001005>

Hastalık aktivitesi - Prognoz



CIS/RIS klinikMS'ye Dönüşen Hastalarda
Artmış κ -FLC İndeksi



4 Yıl İçinde Klinik Olarak
Kesin MS Olasılığı

Toplam 88 hasta (%68 kadın)
Ortalama yaş: 33 ± 10 yıl
38 hasta (%43) ikinci klinik atak

κ -FLC indeksi >100 olan hastalarda:
12 ay içinde 2. atak riski 2 kat
24 ay içinde 2. atak riski 4 kat

Ortalama ikinci atağa kadar geçen süre:
Yüksek κ -FLC: 11 ay
Düşük κ -FLC: 36 ay

Kappa Free Light Chain Biomarkers Are Efficient for the Diagnosis of Multiple Sclerosis

A Large Multicenter Cohort Study

Michael Levraut, MD, Sabine Laurent-Chabalier, PhD, Xavier Ayrignac, MD, PhD, K vin Bigaut, MD, Manon Rival, MD, Sanae Squalli, MD, H l ne Z phir, MD, PhD, Tifanie Alberto, MD, Jean-David Pekar, MD, Jonathan Ciron, MD, Damien Biotti, MD, B n dicte Puissant-Lubrano, PharmD, PhD.

Correspondence

Dr. Levraut
michael.levraut@gmail.com

	Multipl Skleroz	NMOSD	MOGAD
CSF κ -FLC (mg/L)	�� (genelde >1 mg/L)	Normal / hafif �	Normal / hafif �
κ -FLC Index	$\geq 5.9\text{--}6.0$	Genelde < 5	Genelde < 4–5
OCB	%85–95 pozitif	Genelde negatif	Genelde negatif
�ntratekal Ig sentezi	Belirgin	Minimal / yok	Minimal
Tanısal anlam	G��l� destekleyici	Ayırıcı tanıda �nemli	Ayırıcı tanıda �nemli

Kappa Serbest Hafif Zincir – *Klinik önemi- Ayırıcı Tanı*

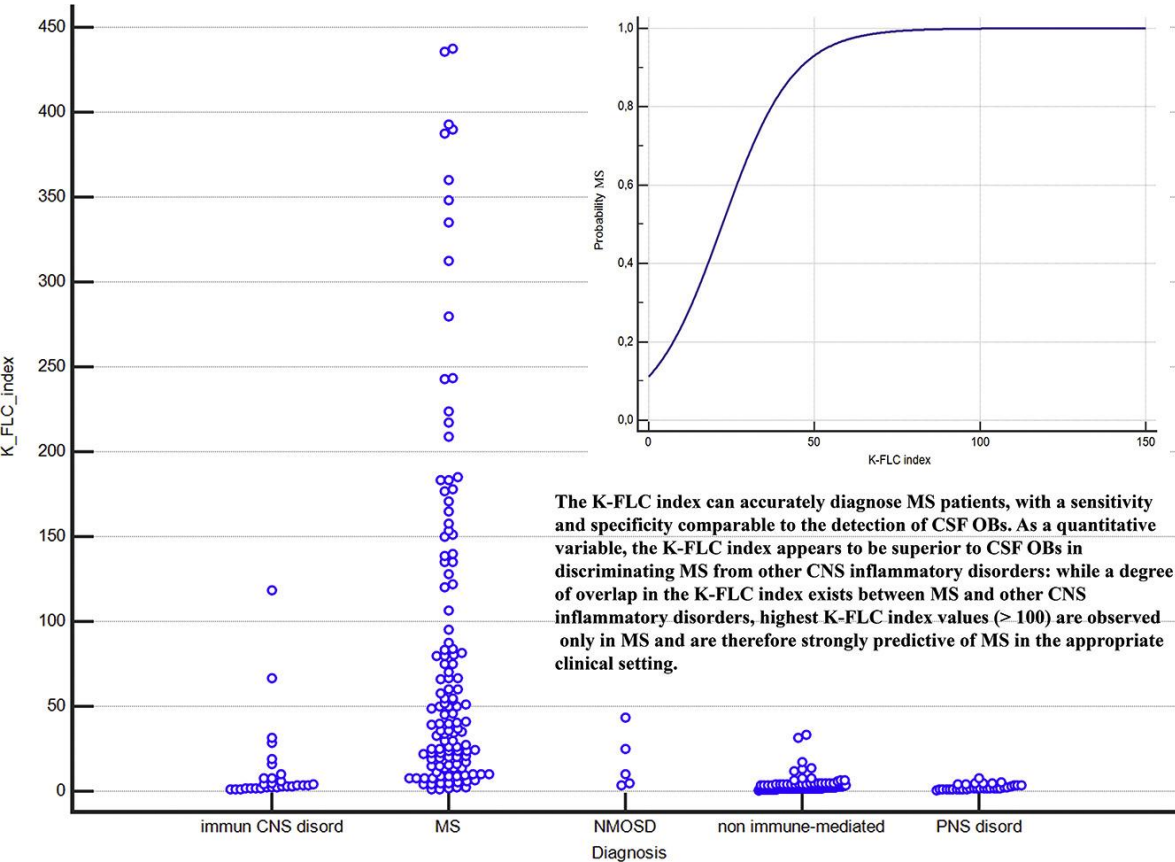
> J Neuroimmunol. 2020 Feb 15:339:577122. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.577122.
Epub 2019 Dec 3.

Kappa free light chains index in the differential diagnosis of Multiple Sclerosis from Neuromyelitis optica spectrum disorders and other immune-mediated central nervous system disorders

P Cavalla ¹, P Caropreso ², S Limoncelli ², C Bosa ³, M B Pisanisi ³, V Schillaci ³, A Altano ³,
G Costantini ³, M T Giordana ³, G Mengozzi ², M Vercellino ³

Affiliations + expand

PMID: 31837636 DOI: [10.1016/j.jneuroim.2019.577122](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.577122)



MS (140 hasta): 90.897 ± 134.198

NMOSD (8 hasta) : 17.992 ± 15.103

Diğer bağışıklık sistemi kaynaklı MSS hastı (32 hasta) : 12.568 ± 24.440

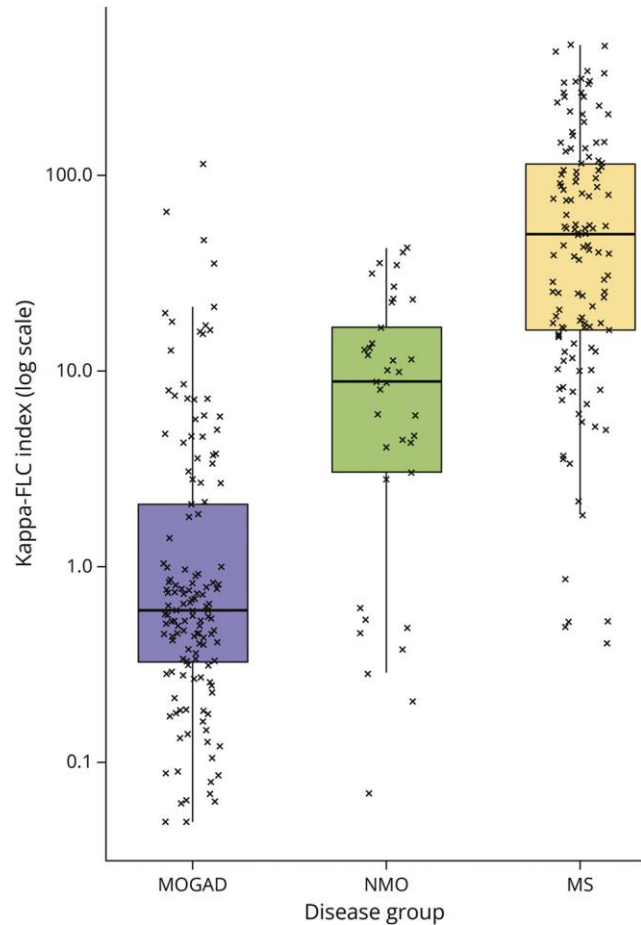
PSS bozuklukları (37 hasta) : 2.479 ± 1.565

Non-immünolojik MSS bozuklukları (156 hasta) : 4.041 ± 7.748

Diagnostic Value of the Kappa Free Light Chain Index to Distinguish MOGAD, NMOSD, and MS

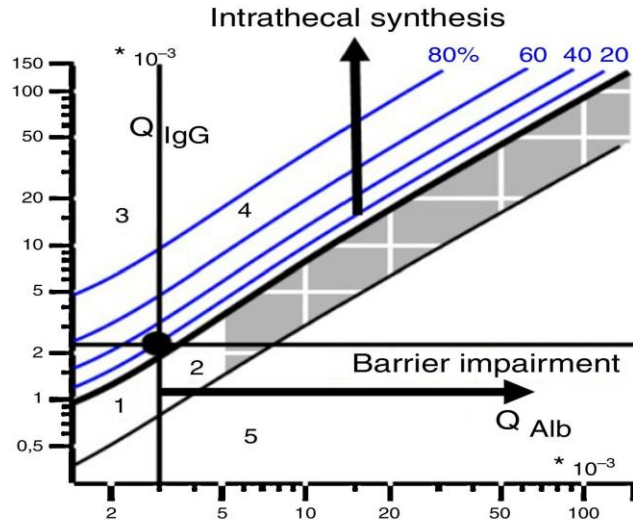
Apolline Tournier¹, Antoine Gavoille^{1 2 3}, Julie Pique^{1 4}, Michael Levraut^{5 6},
 Eléonore Micoud⁷, Elisabeth Maillart⁸, Bertrand Audoin⁹, Sarah Demortiere⁹,
 Clemence Boutiere⁹, Xavier Aygnac¹⁰, José Boucraut¹¹, Alexandre Jentzer¹²,
 Jonathan Ciron¹³, Chloe Bost¹⁴, Nicolas Collongues¹⁵, Romain Deschamps¹⁶, Mikael Cohen⁶,
 Barbara Seitz-Polski¹⁷, Eric Thouvenot¹⁸, Sanae Squalli¹⁹, Denis Maréchal²⁰,
 Pierre Branger²¹, Guido Ahle²², Helene Zephir²³, Sandra Vukusic^{1 4}, Frederic Klapczynski²⁴,
 David Axel Laplaud²⁵, Claire Giannesini²⁶, Nicolas Mélé²⁷, Thomas Drouet²⁸,
 Delphine Sterlin^{29 30}, Romain Marignier^{1 4}

Kappa Serbest Hafif Zincir – *Klinik önemi- Ayırıcı Tanı*



	MOGAD (N = 140)	NMOSD (N = 37)	MS (N = 126)
Cinsiyet: kadın, n (%)	69 (49.3)	31 (83.8)	100 (79.4)
OCB: n (%)	16 (11.4)	14 (37.8)	118 (93.7)
Serum KFLC, mg/L, medyan (IQR)	12.21 (9.02–16.91)	16.76 (12.10–25.94)	17.20 (14.30–21.76)
BOS KFLC, mg/L, medyan (IQR)	0,14 (0,14–0,30)	0,83 (0,45–4,31)	3,91 (1,41–10,02)
KFLC Endeksi, medyan (IQR)			
Medyan	0,60 (0,33–2,09)	8.85 (3.04–16.78)	49.90 (16.31–113.39)
Range	0,05–114,76	0,07–42,76	0.41–463.64

κ-FLC indeksi ve κ-FLC intratekal fraksiyonu



Reibergram areas:

1. There is no intrathecal synthesis
2. Impairment of barrier with no intrathecal synthesis
3. Intrathecal synthesis without barrier impairment
4. Intrathecal synthesis with barrier impairment
5. No biological significance (analytical error)

- **κ-FLC IF:** Bunun daha ileri yorumu; **gerçek intratekal sentez yüzdesini** tahmin etmeye çalışır
- **κ-FLC IF'nin %67'nin** üzerinde olması, **MS lehine** anlamlı intratekal B-hücre aktivitesi ✓

κ-FLC IF Değeri	Klinik Yorum	Olası Anlam
≤ 0%	İntratekal KFLC sentezi yok	Bulgular pasif serum geçişi ile açıklanabilir
0–30%	Düşük düzey intratekal sentez	Nonspesifik / hafif intratekal immün aktivite
30–67%	Orta düzey intratekal sentez	İnflamatuvar MSS hastalığı olabilir, ancak MS için özgüllük sınırlı
≥ 67%	Belirgin intratekal KFLC sentezi	MS lehine güçlü biyobelirteç
≥ 80–90%	Çok yüksek intratekal sentez	Aktif / belirgin intratekal B-hücre yanıtı, MS'de sık

Fluid biomarkers in multiple sclerosis: from current to future applications

Massimiliano Di Filippo¹, Lorenzo Gaetani¹, Diego Centonze^{2 3}, Harald Hegen⁴, Jens Kuhle^{5 6}, Charlotte E Teunissen⁷, Mar Tintoré⁸, Luisa M Villar⁹, Eline A J Willemse^{5 6 7}, Henrik Zetterberg^{10 11 12 13 14 15}, Lucilla Parnetti¹

•**2024 McDonald kriterlerinde κ -FLC, BOS'ta İT immünoglobulin sentezini göstermek OCB'ye alternatif olarak kabul edilmiştir.**

•**Önerilen eşik değer: κ -FLC index ≥ 6.1**

- Yüksek κ -FLC index, prognostik bilgi de verebilir:**
 - Daha yüksek hastalık aktivitesi,
 - Daha erken ikinci atak,
 - Daha fazla MRI aktivitesi ile ilişkilidir.

•Bu değer MS tanısında en iyi performans gösteren eşik olarak önerilmektedir.

Kappa free light chains in cerebrospinal fluid to detect inflammation – results from a multicentric prospective real-world study

Marie Süße¹, Malte Johannes Hannich^{2 3}, Felix Lottermoser¹, Stefan Gross^{3 4}, Kathrin Budde², Irena Crnkovic-Mertens⁵, Margot Thiaucourt⁵, Markus Roser⁶, Franz Felix Koenen⁷, Thomas Skripuletz⁷, Rayan Suliman⁸, Peter Mirtschink⁸, Henry Bock⁹, Karl Reuner⁹, David Poitz⁸, Tjalf Ziemssen¹⁰, Hayrettin Tumanli¹¹, Jan Lewerenz¹¹, Michael Khalil¹², Andrea Harter^{13 14}, Matthias Nauck^{2 4}, Alexander Dressel¹⁵

Affiliations + expand

PMID: 41929509 PMID: PMC13038534 DOI: 10.3389/fimmu.2026.1806398

ORCAS Çalışmasının Özeti (2026)

κ -FLC IF sensitivitesi: %87

Negatif prediktif değeri (NPV): %97

OCB öngörüsünde sensitivite: %93

Yorum

κ -FLC - ise, IT immün yanıt olasılığı düşüktür (iyi dışlama testi).

Ancak %13 olguda yalancı negatiflik vardır; özellikle:

İzole IgA/IgM intratekal sentezinde

Bazı OCB pozitif hastalarda KFLC negatif olabilir.

Sonuç

κ -FLC, tek başına tarama/preseleksiyon testi olarak kullanılmamalıdır.

RESEARCH ARTICLE |  Open Access |  

Real-World Performance of CSF Kappa Free Light Chains in the 2024 McDonald Criteria

[Maya M. Leibowitz](#), [Ryan Cooper](#), [Stefania Kaninia](#), [Kathryn I. Challis](#), [Will Greenway](#), [Maria Bonello](#), [Mahmoud Elbahnasawi](#), [Deborah T. Shode](#), [Dominika Gajdasik](#), [Victor Iliev](#), [Alison M. E. Whitelegg](#), [Ian Galea](#) 

First published: 07 January 2026 | <https://doi.org/10.1002/acn3.70300> | [VIEW METRICS](#)

KFLC'nin IT Ig sentezini göstermede OCB'ye güvenilir bir alternatif
2024 McDonald kriterleri bağlamında da geçerli olduğu
KFLC indeksi ve KFLC IF değerleri eşit derecede iyi performans göstermiştir
KFLC indeksi hesaplanması çok basit
Tercih edilecek KFLC metriği indeks olmalıdır.

The kappa free light chains index is an accurate diagnostic biomarker for paediatric multiple sclerosis

Aur lie Sarthou ¹, Pascale Ch rien ^{1 2}, Laetitia Giorgi ^{3 4}, Andrada Chiron ^{1 2}, Carole Leroy ^{4 5}, Philippe Horellou ^{4 5}, Roman Krzysiek ¹, Kumaran Deiva ^{3 4 5}, Salima Hacein-Bey-Abina ^{1 2}

 -FLC- Pediatrik MS

	PedMS	Diğer DH	EE	Sağlıklı
Hasta sayısı	16	17	15	25
Minimum	19.20	0,74	0,43	0,64
Maksimum	579.80	33.41	82.15	12.17
Ortalama	200.3	7.31	15.11	3.90

	KFLC endeksi Eşik değ�r	Sensivite	Spesifite	PPV *
PedMS – Diğ�r DH	14.88	%100	%88,2	%89
PedMS - EE	15.66	%100	%73,3	%80
PedMS - Kontrol	6.83	%100	%92	%88,9
PedMS ile DDH + EE	93.77	%68	%100	%100

> Eur J Neurol. 2026 Apr;33(4):e70602. doi: 10.1111/ene.70602.

κ -FLC-tedavi izlemi

Kappa Free Light Chains Reflect Treatment Response and Progression Independent of Focal Inflammation in Multiple Sclerosis

Igal Rosenstein^{1 2}, Markus Axelsson^{1 2}, Magnus Johnsson^{1 2}, Clas Malmeström^{1 2},
Hlin Kvartsberg^{3 4}, Henrik Zetterberg^{3 4 5 6 7 8 9}, Jan Lycke^{1 2}, Lenka Novakova^{1 2}

Natalizumab intratekal KFLC sentezini azaltıyor >>>>> KFLC indeksindeki düşüş

κ -FLC indeksi

MS'te tedavi yanıtı

Hastalık stabilitesinin hassas bir biyobelirteci olarak kullanılabilir.

Akson ve glial hücre hasar ilişkili belirteçler

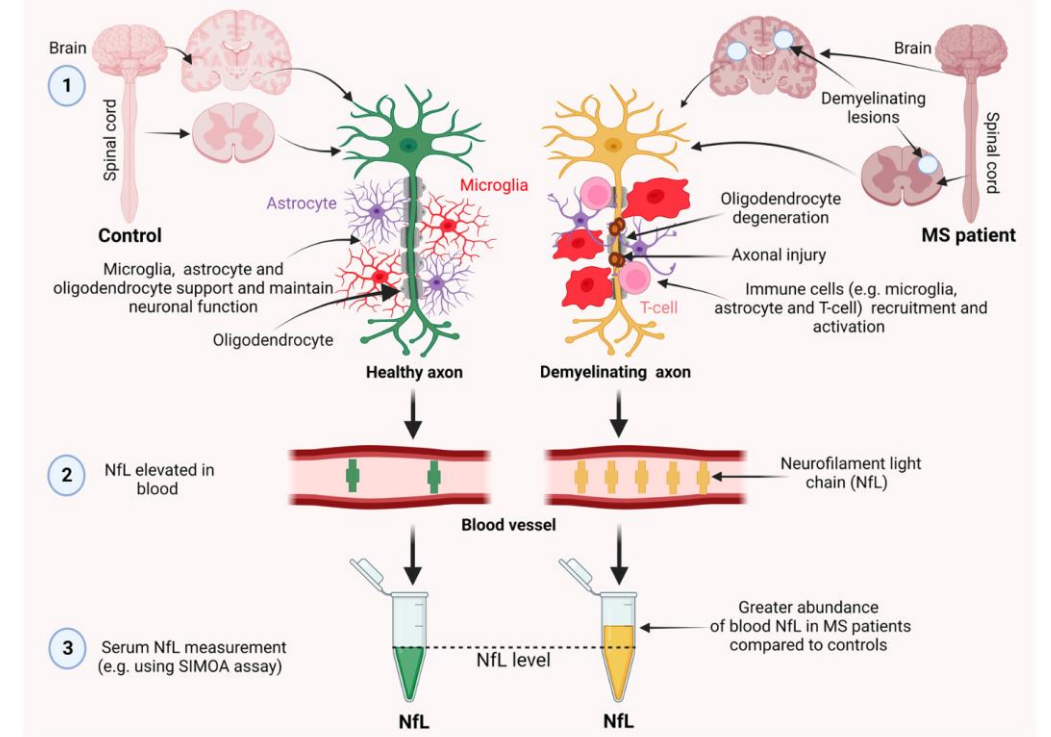
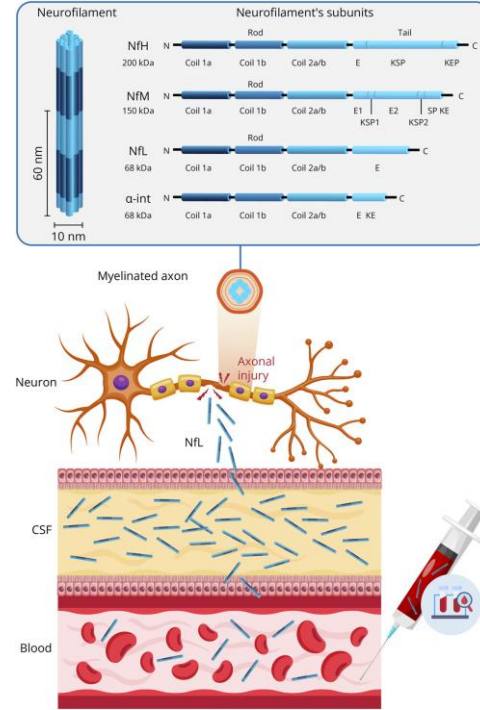
Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)

Nörofilament Hafif Zincir (NfL)

Nörofilament Hafif Zincir (NfL)

Nörofilament Hafif Zincir (NfL)

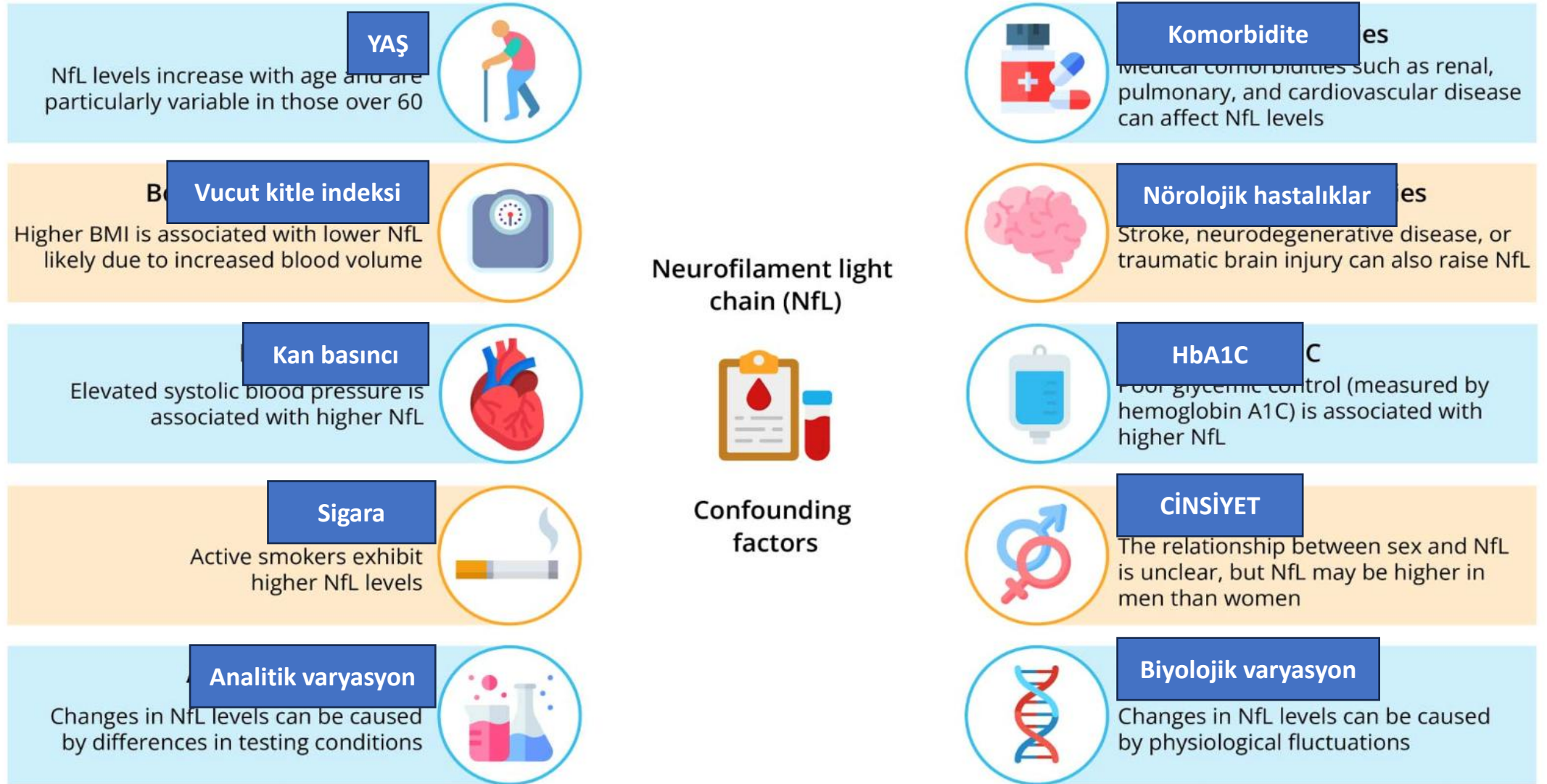
Nörofilamentler
hücre homeostazını koruyan
aksonlara mekanik ve
yapısal destek sağlayan
nöroaksonal sitoskeletal
proteinlerdir



Moleküler ağırlıklarına göre 5 alt birimden oluşurlar
nörofilament ağır (190-210 kDa), orta (150 kDa) ve hafif (68 kDa), α-interneksin ve periferin

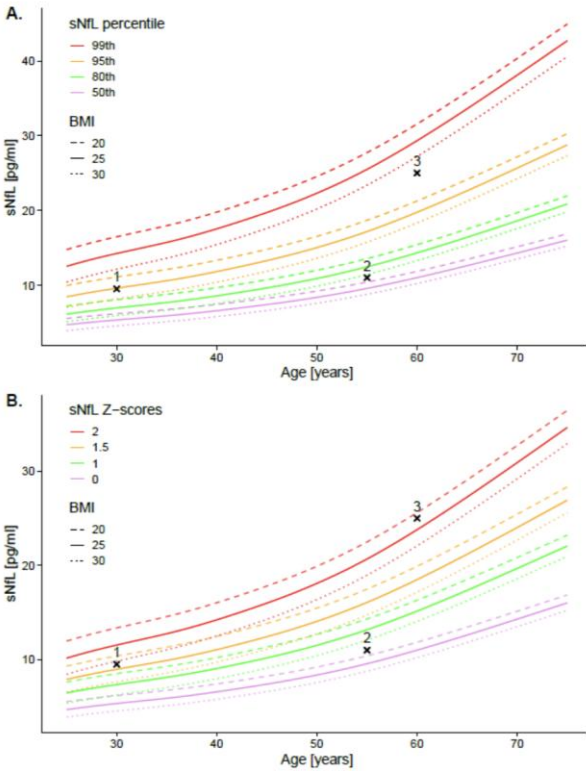
***NfL konsantrasyonu diğer nörofilament zincirlerine kıyasla serum ve BOS'da daha korele - tutarlı**

Sağlıklı insanlarda → normal doku yenilenmesinin bir parçası olarak düşük seviyelerdeki Nf proteinleri, MSS'den ve periferik nöroaksonal ünitelerden ekstraselüler boşluğa sürekli salınır
→ BOS (20–50 kat kana göre daha fazla) ve seruma ulaşır



Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study

Pascal Benkert, PhD ^{a,†} · Stephanie Meier, MSc ^{b,†} · Sabine Schaedelin, MSc ^a · Ali Manouchehrinia, PhD ^e · Özgür Yaldizli, MD ^b · Aleksandra Maceski, MSc ^b · et al. [Show more](#)



Age	BMI	Z-score (Percentile)							
		-2 (2.28)	-1 (15.87)	0 (50)	1 (84.13)	1.5 (93.32)	2 (97.72)	2.5 (99.40)	3 (99.87)
20	20	2.6	3.6	4.8	6.6	8.0	10.3	14.5	24.1
	25	2.1	2.9	3.9	5.4	6.6	8.5	12.0	19.9
	30	1.7	2.4	3.1	4.3	5.3	6.8	9.5	15.9
25	20	3.0	4.2	5.5	7.6	9.3	12.0	16.9	28.0
	25	2.6	3.5	4.7	6.5	7.9	10.2	14.3	23.8
	30	2.1	2.9	3.9	5.4	6.6	8.4	11.9	19.8
30	20	3.4	4.6	6.2	8.5	10.4	13.4	18.8	31.3
	25	2.9	4.0	5.3	7.4	9.0	11.5	16.3	27.0
	30	2.5	3.4	4.5	6.3	7.6	9.8	13.8	23.0
35	20	3.7	5.1	6.7	9.3	11.3	14.6	20.5	34.1
	25	3.2	4.4	5.9	8.1	9.9	12.7	18.0	29.8
	30	2.8	3.8	5.1	7.0	8.6	11.0	15.5	25.8
40	20	4.0	5.6	7.4	10.2	12.5	16.0	22.6	37.5
	25	3.6	4.9	6.6	9.1	11.1	14.2	20.0	33.3
	30	3.2	4.3	5.8	8.0	9.7	12.5	17.6	29.3
45	20	4.5	6.2	8.2	11.3	13.8	17.8	25.1	41.7
	25	4.0	5.6	7.4	10.2	12.4	16.0	22.5	37.4
	30	3.6	5.0	6.6	9.1	11.1	14.3	20.1	33.4
50	20	5.0	6.9	9.2	12.7	15.5	19.9	28.0	46.6
	25	4.6	6.3	8.4	11.5	14.1	18.1	25.5	42.3
	30	4.1	5.7	7.6	10.4	12.7	16.4	23.1	38.3
55	20	5.7	7.8	10.4	14.3	17.5	22.5	31.7	52.6
	25	5.2	7.2	9.6	13.2	16.1	20.7	29.1	48.4
	30	4.8	6.6	8.8	12.1	14.7	19.0	26.7	44.4
60	20	6.5	8.9	11.8	16.3	19.9	25.6	36.0	59.9
	25	6.0	8.3	11.0	15.1	18.5	23.8	33.5	55.7
	30	5.6	7.7	10.2	14.1	17.2	22.1	31.1	51.7
65	20	7.3	10.1	13.4	18.5	22.6	29.1	40.9	68.0
	25	6.9	9.5	12.6	17.4	21.2	27.3	38.4	63.8
	30	6.4	8.9	11.8	16.3	19.9	25.5	36.0	59.8
70	20	8.3	11.4	15.1	20.8	25.4	32.7	46.1	76.6
	25	7.8	10.7	14.3	19.7	24.0	30.9	43.5	72.3
	30	7.4	10.1	13.5	18.6	22.7	29.2	41.1	68.3
75	20	9.2	12.7	16.9	23.2	28.3	36.4	51.3	85.3
	25	8.7	12.0	16.0	22.0	26.9	34.6	48.8	81.0

► Brain Commun. 2022 Jul 4;4(4):fcac174. doi: [10.1093/braincomms/fcac174](https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac174) [↗](#)

Establishment of reference values for plasma neurofilament light based on healthy individuals aged 5–90 years

[Joel Simrén](#) ^{1,2,✉}, [Ulf Andreasson](#) ^{3,4}, [Johan Gobom](#) ^{5,6}, [Marc Suarez Calvet](#) ^{7,8,9,10}, [Barbara Borroni](#) ¹¹, [Christopher Gillberg](#) ¹², [Lars Nyberg](#) ^{13,14,15}, [Roberta Ghidoni](#) ¹⁶, [Elisabeth Fernell](#) ¹⁷, [Mats Johnson](#) ¹⁸, [Herman Depypere](#) ¹⁹, [Caroline Hansson](#) ^{20,21}, [Ingibjörg H Jonsdottir](#) ^{22,23}, [Henrik Zetterberg](#) ^{24,25,26,27,28}, [Kaj Blennow](#) ^{29,30}

Yaş aralığı	Serum NfL (pg/mL), ort (SD)	Cutt-off Serum NfL (pg/mL)
5 – 18 yaş	3.89 (1.67)	7 pg/mL
18 – 51 yaş	6.07 (2.85)	10 pg/mL
51 – 61 yaş	8.92 (4.21)	15 pg/mL
61 – 70 yaş	12.0 (5.20)	20 pg/mL
>70 yaş	21.9 (12.1)	35 pg/mL

Sağlıklı kişide ortalama sNfL seviyeleri
20 - 50 yaşları arasında ~ 5 pg/mL - 10 pg/mL

NfL- klinik kullanım

Home | JAMA Neurology | Vol. 76, No. 3

Original Investigation

FREE

Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein Levels With Cognition in Patients With Dementia, Motor Neuron Disease, and Movement Disorders

Bob Olsson, MD, PhD^{1,2}; Erik Portelius, PhD^{1,2}; Nicholas C. Cullen, BS^{1,3}; et al

Toplam 913 kişilik kohort (75 kişi kontrol)

Alzheimer ★

Frontotemporal demans ★

Amiyotrofik lateral skleroz

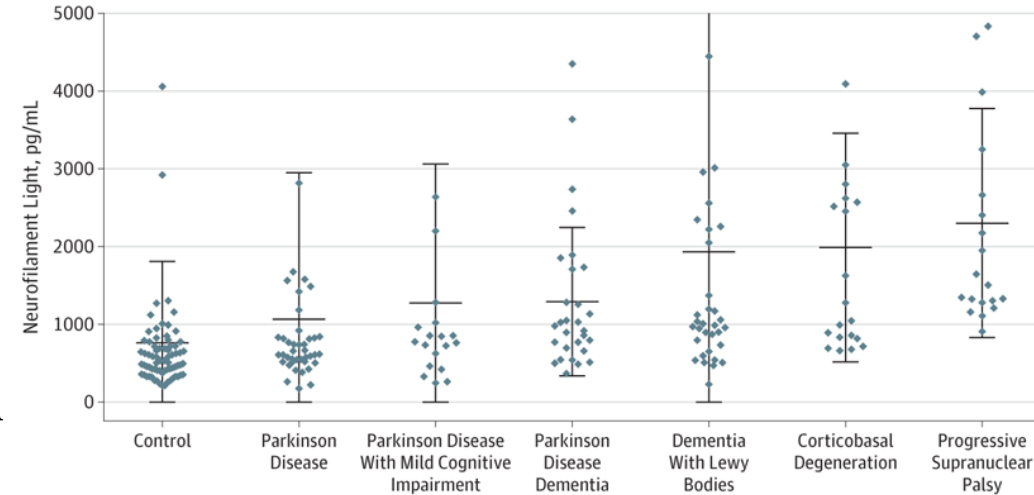
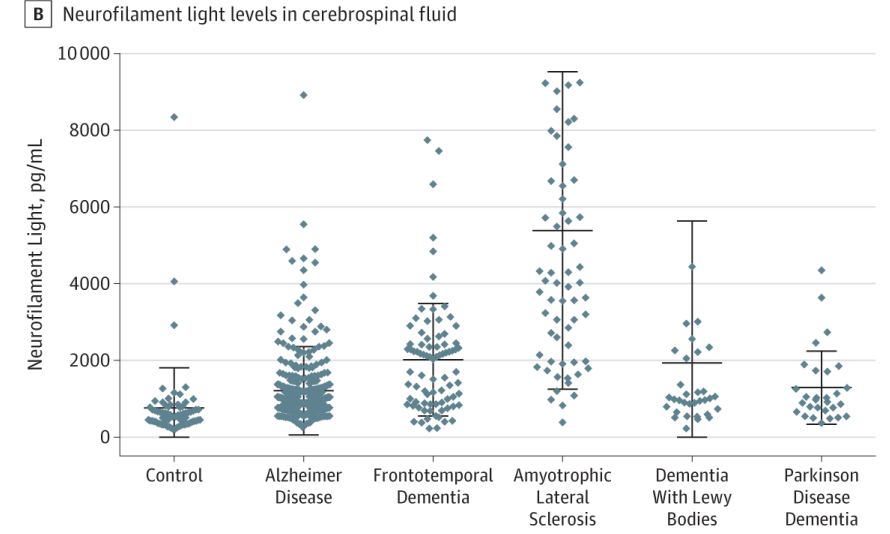
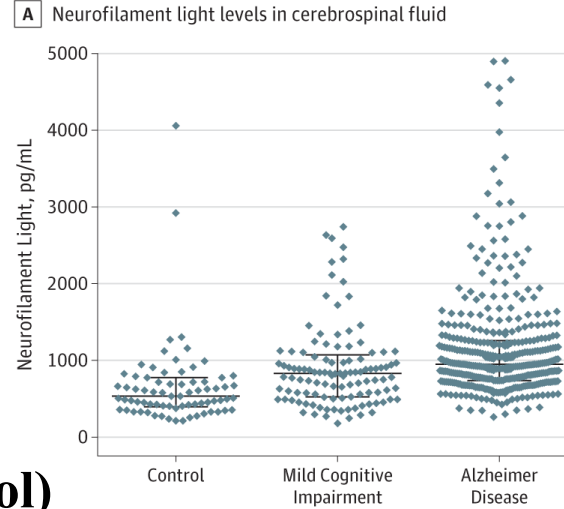
Parkinson

Lewy cisimcikli demans

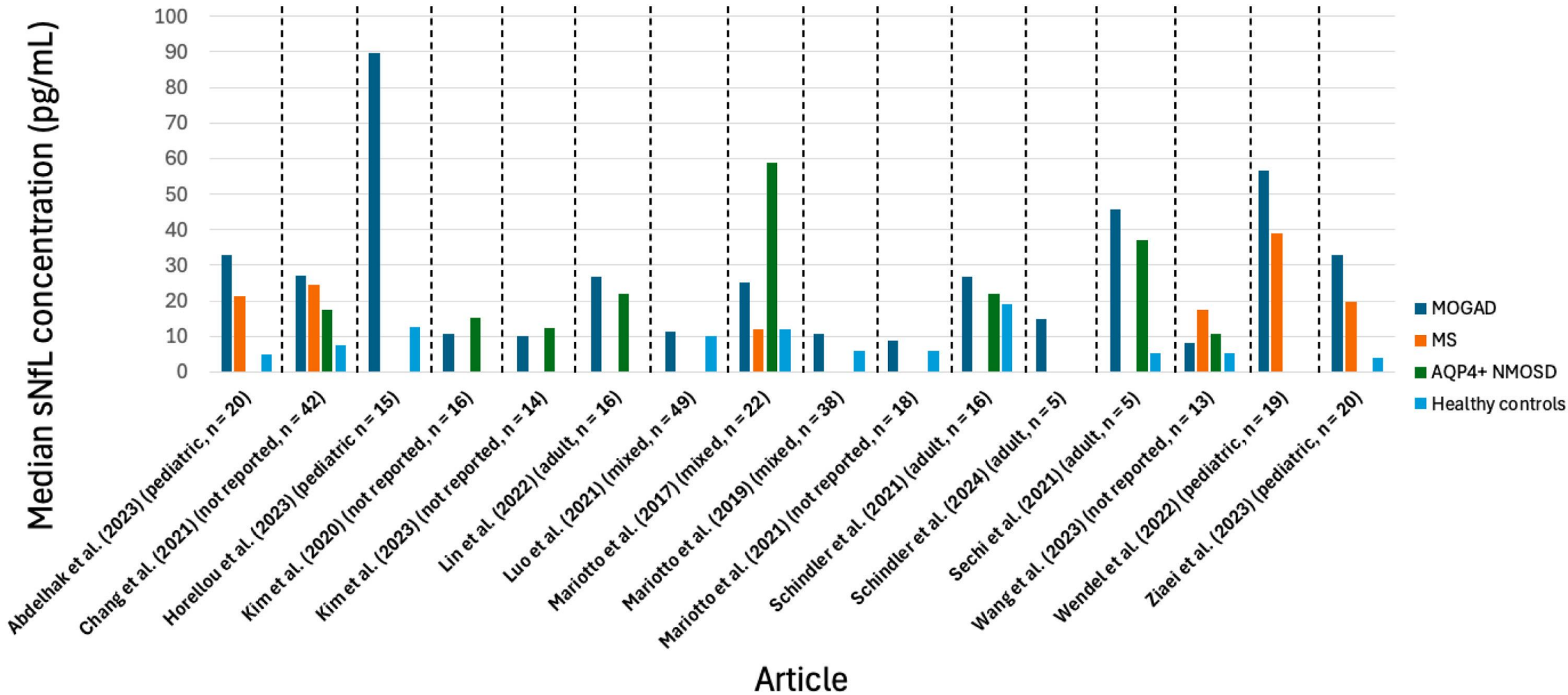
Kortikobazal sendrom

İlerleyici supranükleer felç

**Demans, motor nöron hastalığı ve hareket bozukluğu
yüksek NfL düzeyleri**



NfL- Nöroimmünolojik hastalıklarda klinik kullanım

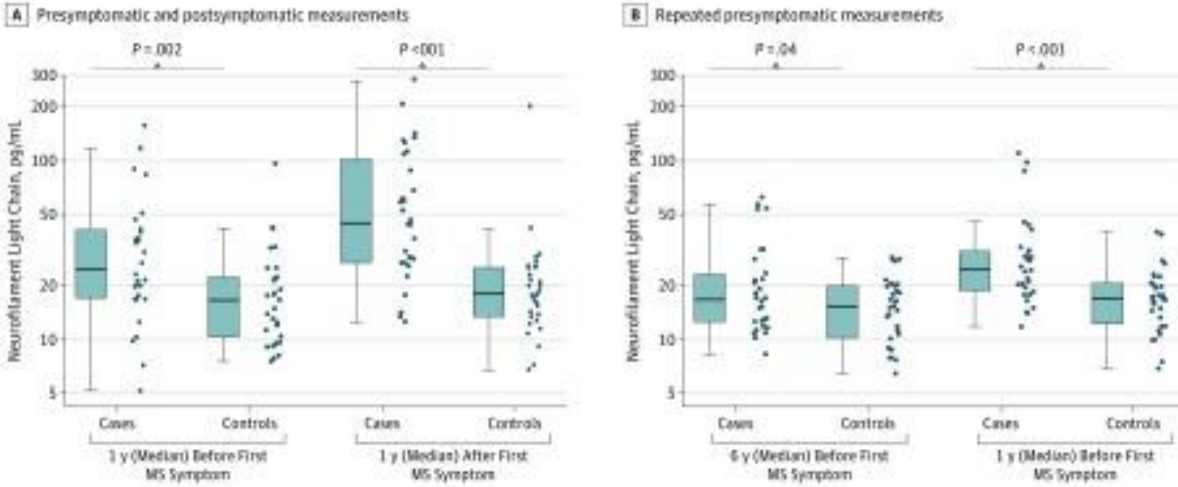


NfL- MS

► JAMA Neurol. 2019 Sep 13;77(1):58–64. doi: [10.1001/jamaneurol.2019.3238](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3238)

Serum Neurofilament Light Chain Levels in Patients With Presymptomatic Multiple Sclerosis

Kjetil Bjornevik^{1,*}, Kassandra L Munger¹, Marianna Cortese¹, Christian Barro², Brian C Healy^{3,4,5}, David W Niebuhr⁶, Ann I Scher⁶, Jens Kuhle², Alberto Ascherio^{1,7,8}



Preemptomatik belirleyici

sNfL düzeyleri

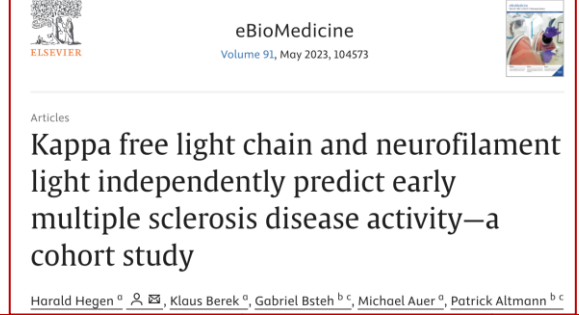
Klinik MS başlangıcından **6 yıl önce** artmış (16.7 pg/ml)

1 yıl önce ise pik yapmış (25 pg/ml)

Nöroaksonal hasarın bu evrede zaten meydana geldiğini göstermiş.

Prognoz

sNfL Z-skoru yüksek (>3) + κ -FLC indeksi yüksek (>100)
12 ay içinde yeni bir klinik atak şansı %98
Tahmini medyan nöks süresi 3 ay



Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis

Christian Barro,^{1,*} Pascal Benkert,^{2,*} Giulio Disanto,³ Charidimos Tsagkas,¹

259 MS ve 259 sağlıklı kontrol grubu ~ **6,5 yıl** takip

RMS: 29.7 (21.2–42.2) pg/ml, PMS: 41.9 pg/ml,

Yüksek sNfL düzeyleri ile;

- 1 yıllık EDSS

- Yeni / büyüyen T2 lezyonları ve kontrast tutan lezyonlar

- 5 yıl içindeki beyin ve spinal atrofi pozitif ilişki

KİS hastalarında

Klinik olarak **kesin MS’e dönüşümü** tahmin etmede
Daha yüksek Gd+ **lezyon** sayısı, T2 lezyon artışı,
Daha yüksek **engellilik** skorlarıyla

RMS’de

Nörogörüntüleme aktivitesi
Uzun süreli ilerleme/**engellilik** (> 5 yıl) skorları
2-5 yıl içinde beyin/omurilik hacmi kaybı
Sonraki 1-3 yılda **nüks**

Tedavi yanıtı >>

Monoklonal antikörlerle (natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, rituximab) belirgin azalma
oral tedavilerle (teriflunomide, dimetil fumarat, fingolimod, siponimod) hafif bir azalma
interferonlar ve glatiramer asetat ile tedavi edilen hastalarda Nf-L düzeyleri yüksek kaldı.

Progresif MS

Mevcut engellilik durumu (EDSS) +/-
EDSS ilerlemesiyle +/-
Beyin atrofisi gelişimi +++
DMT’lerle ilişki +++

NfL- MS tedavi yanıtı



ASCLEPIOS I/II

Prognostic Value of Serum
Neurofilament Light Chain for
Disease Activity and Worsening in
Patients With Relapsing Multiple
Sclerosis: Results From the Phase 3
ASCLEPIOS I and II Trials

Tyler K. Berger^{1,2}, Douglas L. Arnold^{1,2}, Barbara Banerjee¹, Anne H. Cross³, Thomas H. Coyle⁴,
Binggang Li¹, Peter Kulkarni¹, Harold Koppeelman¹, Suzanne Rosenbaum¹,
Martin Munschauer¹, David Kasper¹, Wendy Su¹, David A. Hwang¹,
Stephen L. Hauser¹, Ludwig Kasper^{1,2} and Jane Kasper^{1,2}

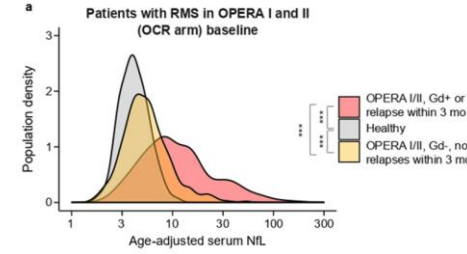
Yüksek sNfL grubu → %50-150 daha fazla T2 lezyonu

Yüksek sNfL'nin yeni lezyon oluşumu ve beyin hacim kaybı üzerinde
prognostik değeri Ofatumumab & teriflunomid tedavi bağımsız

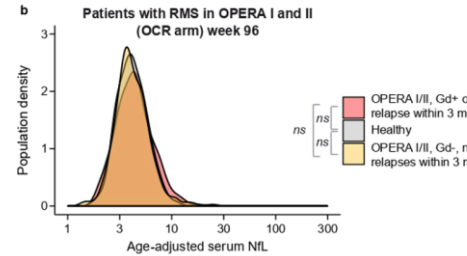
Yüksek sNfL + teriflunomide → 1. yıl > 5 lezyon – 2. yıl >4 lezyon
Yüksek sNfL + ofatumumab → 1. yıl 1.4 lezyon – 2. yıl 0.09 lezyon

Yüksek sNfL'li hastalarda, yüksek etkili tedaviyle yeni demiyelinizan
lezyonlar büyük ölçüde önlenabilir

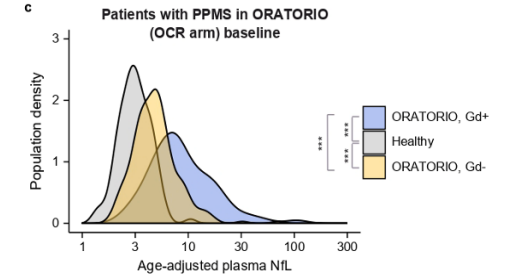
Bazal NfL
Akut hastalık aktivitesi + ve – RMS & sağlıklı kontrol



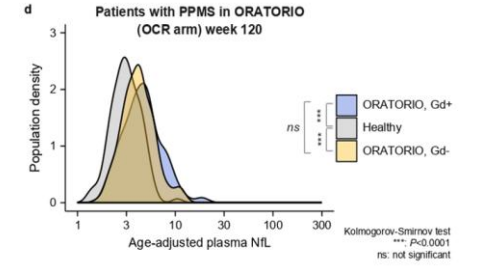
96. hafta NfL
Akut hastalık aktivitesi + ve – RMS & sağlıklı kontrol
Sağlıklı kontrol seviyesi



Bazal NfL
Akut hastalık aktivitesi + ve – PPMS & sağlıklı kontrol



120. hafta NfL
Akut hastalık aktivitesi + ve – PPMS & sağlıklı kontrol
Sağlıklı kontrole göre

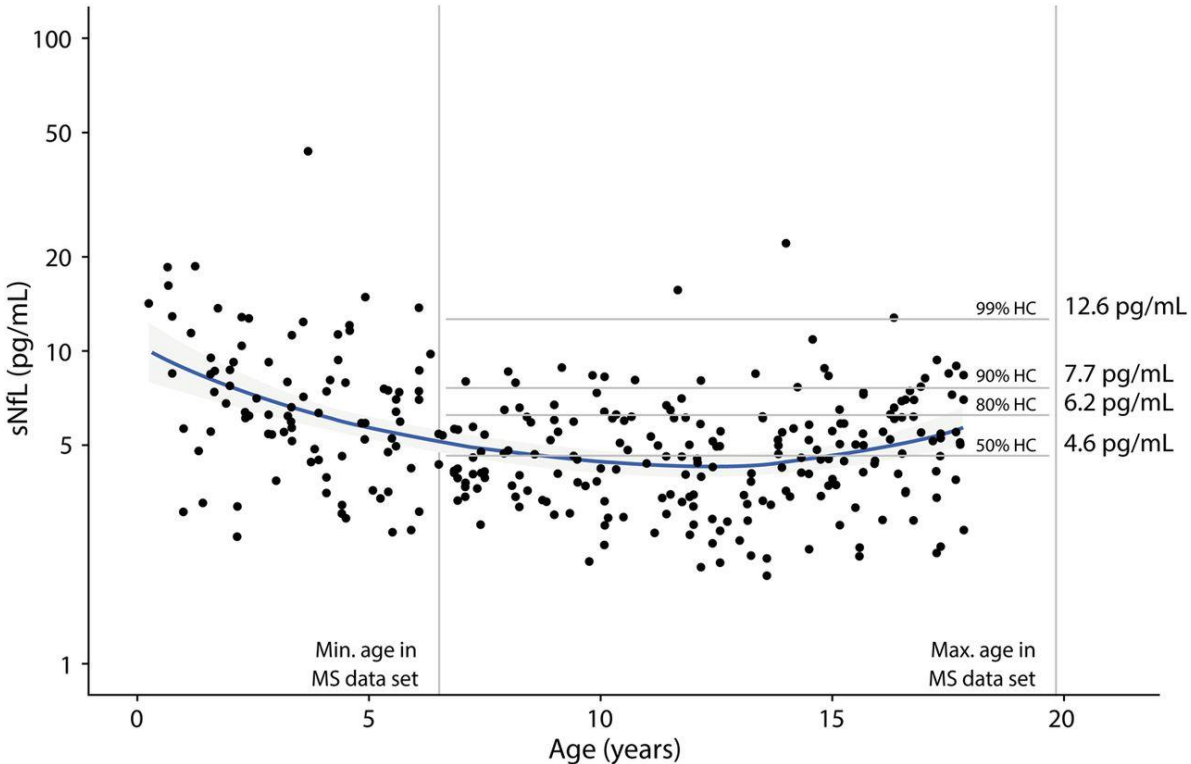


Okrelizumab, başlangıç NfL düzeylerinin prognostik değerini ortadan kaldırır.

Tedavi sırasındaki NfL düzeyleri, risk sınıflandırması için potansiyel fayda gösterebilir ve doğrulanması halinde, non-relapsing
ilerleyici MS'de daha etkili yeni tedavilerin geliştirilmesi için bir aday biyobelirteç sonlanım noktası olarak kullanılabilir

NfL- Çocukluk Çağı MS

MS yaş grubundaki control grubunun (n = 212)
median sNfL, 4.6 pg/ mL (3,5-6)



ARTICLE OPEN ACCESS

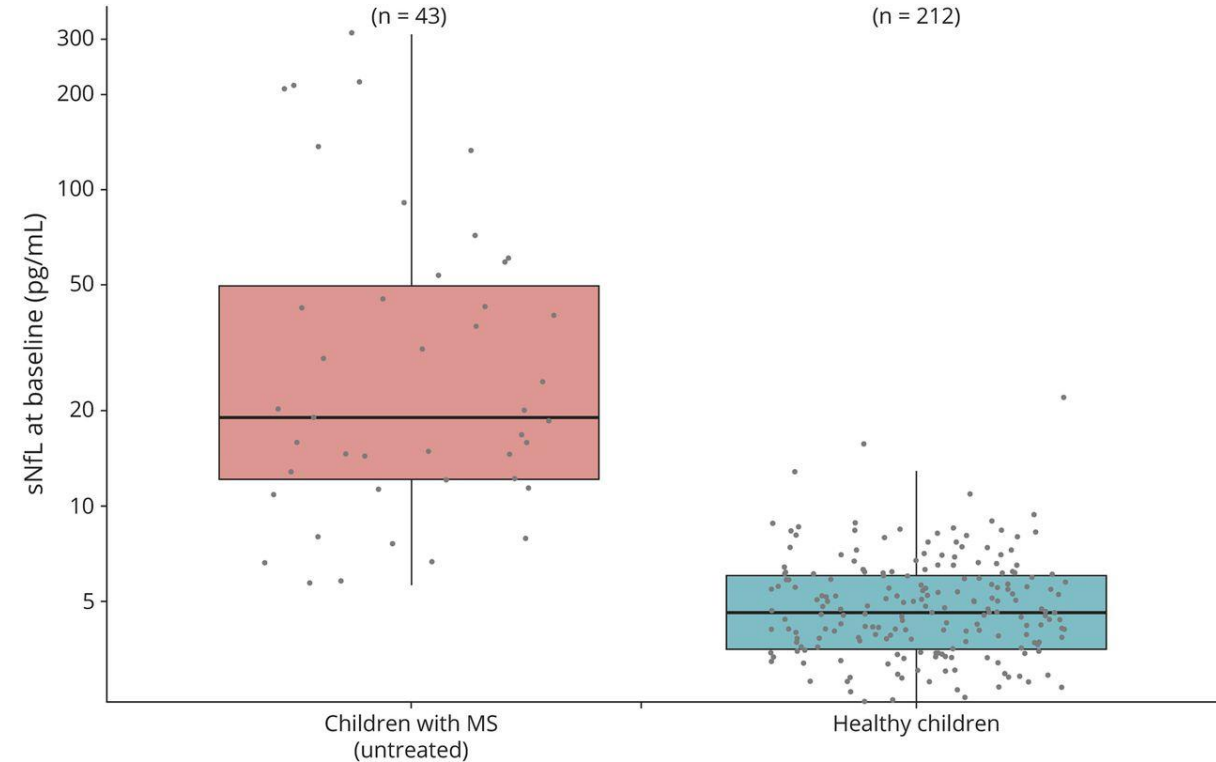
Serum neurofilament light chain is a useful biomarker in pediatric multiple sclerosis

Marie-Christine Reinert, MD, Pascal Benkert, PhD, Jens Wuerfel, MD, Zuzanna Michalak, PhD, Esther Ruberte, PhD, Christian Barro, MD, Peter Huppke, MD, Wiebke Stark, MD, Harald Kropshofer, PhD, Davorka Tomic, PhD, David Leppert, MD, Jens Kuhle, MD, PhD, Wolfgang Brück, MD, and Jutta Gärtner, MD

Correspondence
Dr. Reinert
marie-christine.reinert@
med.uni-goettingen.de

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7:e749. doi:10.1212/NXI.0000000000000749

55 MS tanılı hastadan 43'ünde tedavi öncesi değerler



NfL- Çocukluk Çağı MS

Pretreatment Neurofilament Light Chain Serum Levels, Early Disease Severity, and Treatment Response in Pediatric Multiple Sclerosis

[Brenda Huppke](#)^{1,8}, [Marie-Christine Reinert](#)¹, [Hannah Hummel-Abmeier](#)¹, [Wiebke Stark](#)¹, [Jutta Gärtner](#)^{1,*}, [Peter Huppke](#)^{1,*},⁸

n=178 hasta (116 K, ort 14 yaş)
Tdv öncesi sNfL >90.p (medyan 21,1 pg/mL)

🔥 Hastalık aktivitesi ile ilişkiler:

Yüksek sNfL →

Daha fazla atak sayısı

Daha kısa ilk ataklar arası süre

Daha yüksek T2 lezyon sayısı

Daha fazla gadolinyum tutan lezyon

👉 Özellikle:

sNfL, klinikten çok MRI aktivitesini daha iyi yansıtır



Tedavi sürecinde öngörü:

Yüksek başlangıç sNfL →

Daha yüksek atak oranı

Daha fazla yeni / büyüyen T2 lezyon



Tedavi eskalasyonu riski:

sNfL < 7.5 pg/mL → OR: 0.14

sNfL > 15 pg/mL → OR: 6.38



Yüksek sNfL, pediatrik MS'te hem hastalık aktivitesini (özellikle MRI) hem de kötü prognozu ve tedavi eskalasyon ihtiyacını güçlü şekilde öngörür.



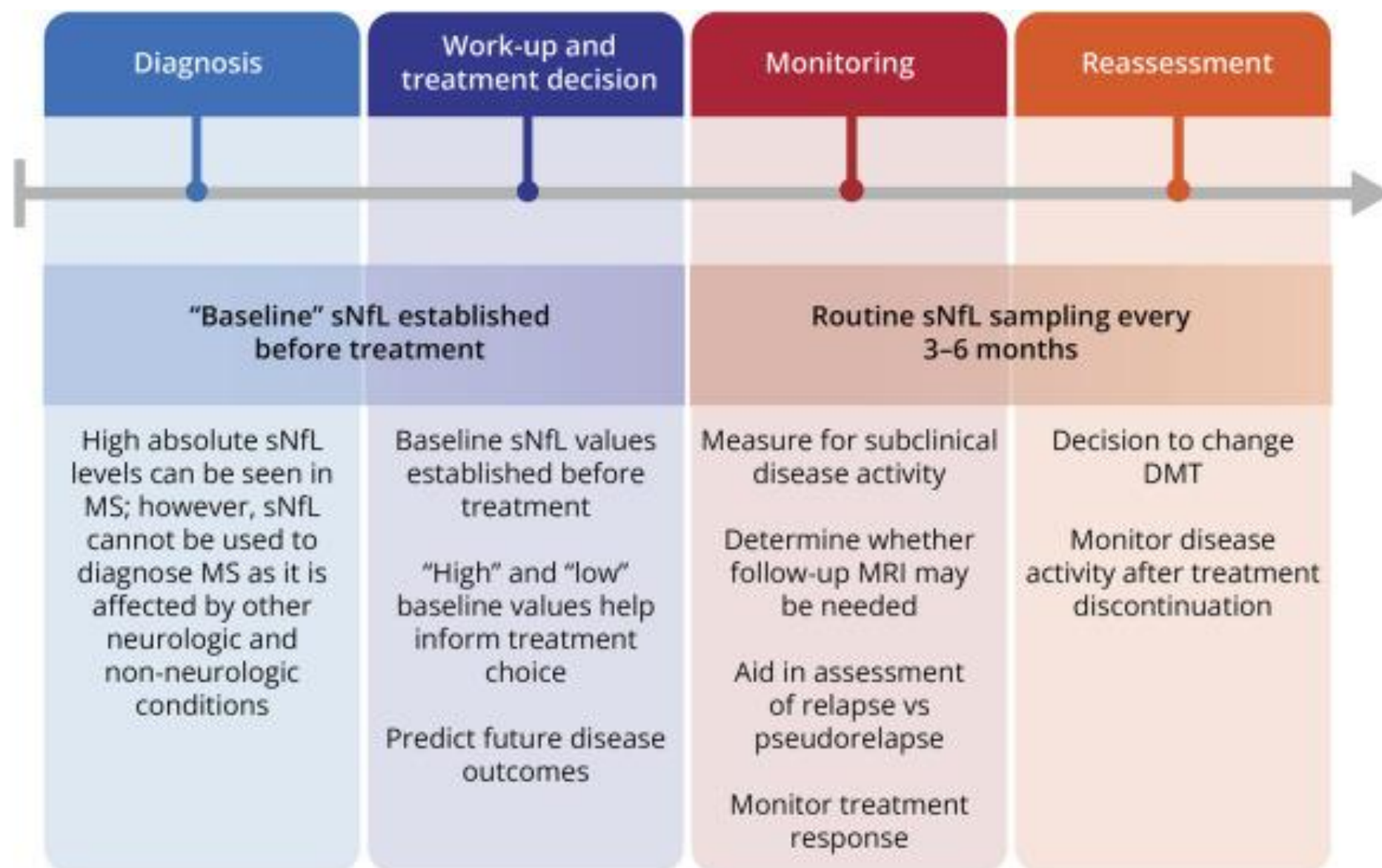
Patient
timeline



Testing
frequency



Potential
clinical
utility



NfL- *MOGAD*

Review > Ther Adv Neurol Disord. 2026 Apr 3:19:17562864261433329.

doi: 10.1177/17562864261433329. eCollection 2026.

Neuroglial markers of damage in autoimmune neurology

Alessandro Dinoto¹, Sara Mariotto²

Multicenter Study > J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2025 Aug 14;96(9):884-892.

doi: 10.1136/jnnp-2024-335137.

Assessment of neuronal and glial serum biomarkers in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: the MULTIMOGAD study

Romain Marignier¹, Javier Villaceros-Álvarez^{2 3}, Carmen Espejo^{2 3}, Georgin Arrambide^{2 3},

❖ Ataklar sırasında daha yüksek seviyeler görülür, genellikle 6 ay içinde normale dönmektedir

Atak şiddeti

Radyolojik korelaesyon

Prognoz

❖ Nüks ve remisyon fazlarında benzer NfL düzeyleri

❖ Son dönemde yapılan bir çalışma (MULTIMOGAD-2025)

NfL'nin zamanla azaldığı

Atak sırasındaki sakatlık ve radyolojik aktivite ile ilişkili olduğu

Nüks riskini bağımsız olarak öngördüğü

Takipte azalan konsantrasyonların monofazik hastalarda

EDSS skorunun <3 olmasını öngördüğünü göstermiştir.

Nüksleri ve iyileşmeyi öngörmede NfL izlemenin potansiyel değerini vurgulamaktadır.

Tedaviden etkilenmez

	Sağlıklı kontrol (<i>n</i> = 201)	PedMS (<i>n</i> = 142)	MOGAD (<i>n</i> = 20)
Ort sNfL (pg/ml,)	3.9	19,64	32,70

> Mult Scler Relat Disord. 2023 Jun;74:104704. doi: 10.1016/j.msard.2023.104704.

Epub 2023 Apr 3.

High serum neurofilament levels are observed close to disease activity events in pediatric-onset MS and MOG antibody-associated diseases

Amin Ziaei ¹, Zahra Nasr ¹, Janace Hart ¹, Carla Francisco ¹, Alice Rutatangwa ¹, David Leppert ², Jens Kuhle ², Eoin Flanagan ³, Emmanuelle Waubant ⁴

MOGAD

NfL ve GFAP

ataklar arası dönemlerde artmaz
ataklardan bağımsız aksonal veya glial hasar olmadığını düşündürmektedir.

Neuroglial markers of damage in autoimmune neurology

Alessandro Dinoto ¹, Sara Mariotto ²

NfL- NMOSB

- ❖ BOS ve serum NfL konsantrasyonları artmış ve **hastalık aktivitesiyle** ilişkili
- ❖ Bazı çalışmalar NMOSB ve MS arasında benzer NfL seviyeleri bildirirken, diğerleri NMOSB’da daha yüksek seviyeler tespit etmiştir.
- ❖ Atak anında EDSS skorları ile korelasyon gösteriyor
- ❖ Atak sonrası iyileşmeyi ve nüks riskini tahmin etmede çelişkili sonuçlar
- ❖ Seropozitif ve seronegatif hastalar arasında farklılık yok

Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)

Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)

Merkezi sinir sistemindeki astrositlerde ağırlıklı olarak ifade edilen bir tip III ara filament proteinidir.

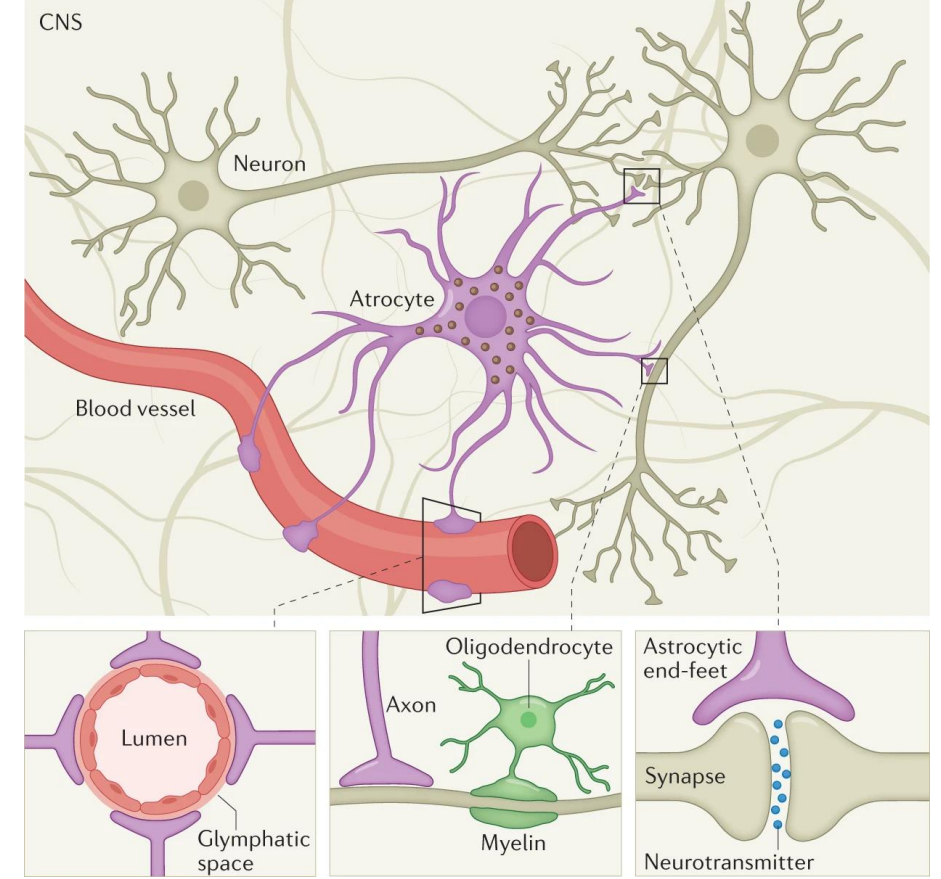
Glial hücrelerin yapısal stabilitesini korur

Astrositlerin mekanik stabilizasyonu

Nöronal homeostaz, sinyal iletimi

KBB bütünlüğüne ve işlevine katkıda bulunmada

hayati bir rol oynar



BOS ve kan GFAP seviyeleri, astrosit hasarı ve astrogliosis için iyi doğrulanmış sıvı biyobelirteçleridir

GFAP- *linik önemi*

Akut merkezi sinir sistemi yaralanması

Travmatik beyin hasarı

Travmatik spinal yaralanma

Serebrovasküler olaylar

İnflamatuvar merkezi sinir sistemi hastalıkları

Multipl skleroz

Nöromiyelit optika spektrum bozukluğu

Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders

[Ahmed Abdelhak](#), [Matteo Foschi](#), [Samir Abu-Rumeileh](#), [John K. Yue](#), [Lucio D'Anna](#), [Andre Huss](#), [Patrick Oeckl](#), [Albert C. Ludolph](#), [Jens Kuhle](#), [Axel Petzold](#), [Geoffrey T. Manley](#), [Ari J. Green](#), [Markus Otto](#) & [Hayrettin Tumani](#) 

[Nature Reviews Neurology](#) **18**, 158–172 (2022) | [Cite this article](#)

Nörodejeneratif hastalıklar

Alzheimer hastalığı

Frontotemporal lobar dejenerasyon

Parkinson hastalığı

Lewy cisimcikli demans

Beyin tümörleri

Referans Değerleri

15-19 yaş < 49,99 pg/mL

40 yaş altı: ≤32,6 pg/mL

40-49 yaş: ≤50,5 pg/mL

50-59 yaş: ≤67,5 pg/mL

60-69 yaş: ≤90,3 pg/mL



GFAP

METODOLOJİ

1- Hücre Bazlı Assay

En yüksek sensitivite ve spesifite

2- ELISA

En yaygın kullanılan yöntemlerden

Yüksek sensitivite, nadir yalancı pozitiflik

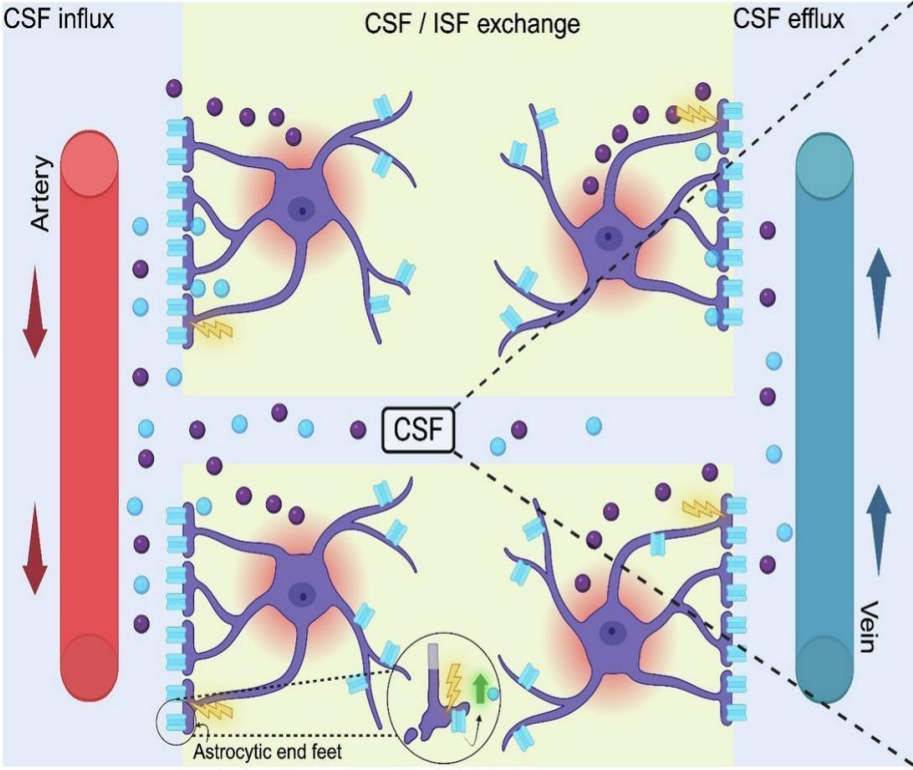
3- Western blot

4- İmmunhistokimya

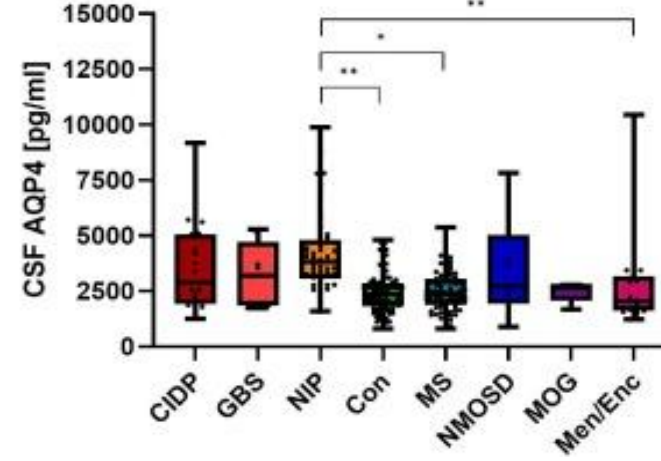
5- Multiplex Immunoassayler

GFAP -----NMOSD

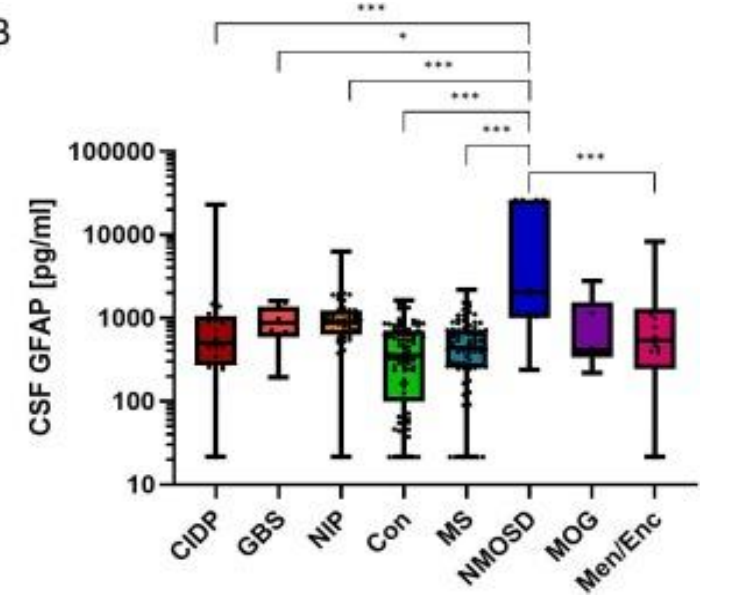
Astroglial hasar ve astrogliyozisin göstergesidir



A



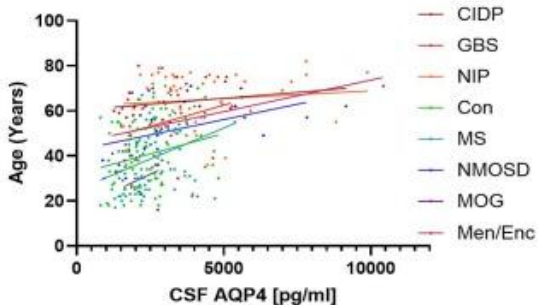
B



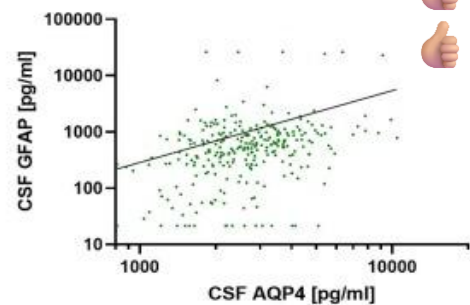
👍 BOS AQP4 sadece Non inf. Nöropatilerde MS ve menenjit/ensefalite göre anlamlı derecede daha yüksekti

👍 BOS GFAP yalnızca AQP4+ NMOSD grubunda anlamlı derecede yüksekti.
👍 Atak ve remisyon fazları için >3 GFAP Z skoru

A



B



✓ BOS AQP4 ve GFAP yaşla korelasyon

GFAP / serum mu? BOS mu?

Review > Expert Rev Clin Immunol. 2023 Jan;19(1):71-91.
doi: 10.1080/1744666X.2023.2148657. Epub 2022 Nov 30.

Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in neuromyelitis optica spectrum disorder: a current review

Patrick Schindler ^{1 2 3}, Orhan Aktas ⁴, Marius Ringelstein ^{4 5}, Brigitte Wildemann ⁶, Sven Jarius ⁶, Friedemann Paul ^{1 2 3}, Klemens Ruprecht ²

Review > Nat Rev Neurol. 2024 Oct;20(10):602-619. doi: 10.1038/s41582-024-01014-1.
Epub 2024 Sep 13.

NMOSD and MOGAD: an evolving disease spectrum

Akiyuki Uzawa ¹, Frederike Cosima Oertel ^{2 3}, Masahiro Mori ⁴, Friedemann Paul ^{2 3}, Satoshi Kuwabara ⁴

Medicina (Kaunas). 2024 Jun 26;60(7):1050. doi: [10.3390/medicina60071050](https://doi.org/10.3390/medicina60071050)

The Role of Glial Fibrillary Acidic Protein as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis

Aysa Shaygannejad ¹, Nazanin Rafiei ², Saeed Vaheb ¹, Mohammad Yazdan Panah ³, Vahid Shaygannejad ^{1,4}, Omid Mirmosayyeb ^{1,4,*}

👍 Serum GFAP seviyeleri, BOS GFAP seviyeleriyle güçlü bir korelasyon göstermektedir
👍 AQ4+ NMOSD'de çok yüksek serum GFAP seviyeleri bildirmiştir (>200 pg/mL)

- 🔥 nüks sırasında yüksek serum GFAP seviyeleri
- ♿ artmış EDSS skorları
- ⌚ bir sonraki nükse kadar geçen sürenin azalmasıyla ilişkilidir
- 💉 Rituximab, Tocilizumab, inebilizumab GFAP seviyelerini düşürür

GFAP- *MOGAD*

- ✓ NMOSB'na göre MOGAD'da tipik olarak daha **düşüktür**
- ✓ sGFAP düzeyleri AQP4+ NMOSB >>>MOGAD>>RRMS
- ✓ Nüks ve sakatlık ----- farklı görüşler

❖ sGFAP/sNfL

AQP4-ab-pozitif NMOSD > MOGAD > MS

► Front Immunol. 2021 Mar 16;12:647618. doi: [10.3389/fimmu.2021.647618](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.647618)

Serum Neurofilament Light and GFAP Are Associated With Disease Severity in Inflammatory Disorders With Aquaporin-4 or Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies

Xuechun Chang ^{1,†}, Wenjuan Huang ^{1,†}, Liang Wang ^{1,†}, Jingzi Zhang ¹, Bao ¹, Lei Zhou ^{1,*}, Chuanzhen Lu ¹, Min

GFAP- MS

Emerging CSF and Serum Biomarkers in Multiple Sclerosis

Cytokines, MOG, GFAP, and Beyond

Johanna Oechtering, Sabine Anna Schaedelin, Aleksandra Maleska Maceski, Kerstin Stein, Nafise Genc, Maximilian Einsiedler

Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Compared With Neurofilament Light Chain as a Biomarker for Disease Progression in Multiple Sclerosis

Stenhanie Meier, Fline A. J. Willemse, Sabine Schaedelin

- Sekonder PMS'de, RRMS'e göre daha yüksek titreler saptanır
- Yakın zamanda klinik atak (RRMS+) (129,8 pg/ml) sonrasında, sağlıklı kontrol katılımcılara göre daha yüksek GFAP konsantrasyonu bulunmuş
- Stabil MS (RRMS-) (112,9 pg/ml) hastaları ile sağlıklı kontrol arasında GFAP düzeylerinde anlamlı bir fark gözlenmemiş



Akut inflamasyonla **ilişkisi yok**, kötüleşme ve remisyonunda düzeyler benzer

:

! Relapstan bağımsız progresyon (PIRA) ile ilişkili

! Hastalık şiddeti ve progresyonun biyobelirteci

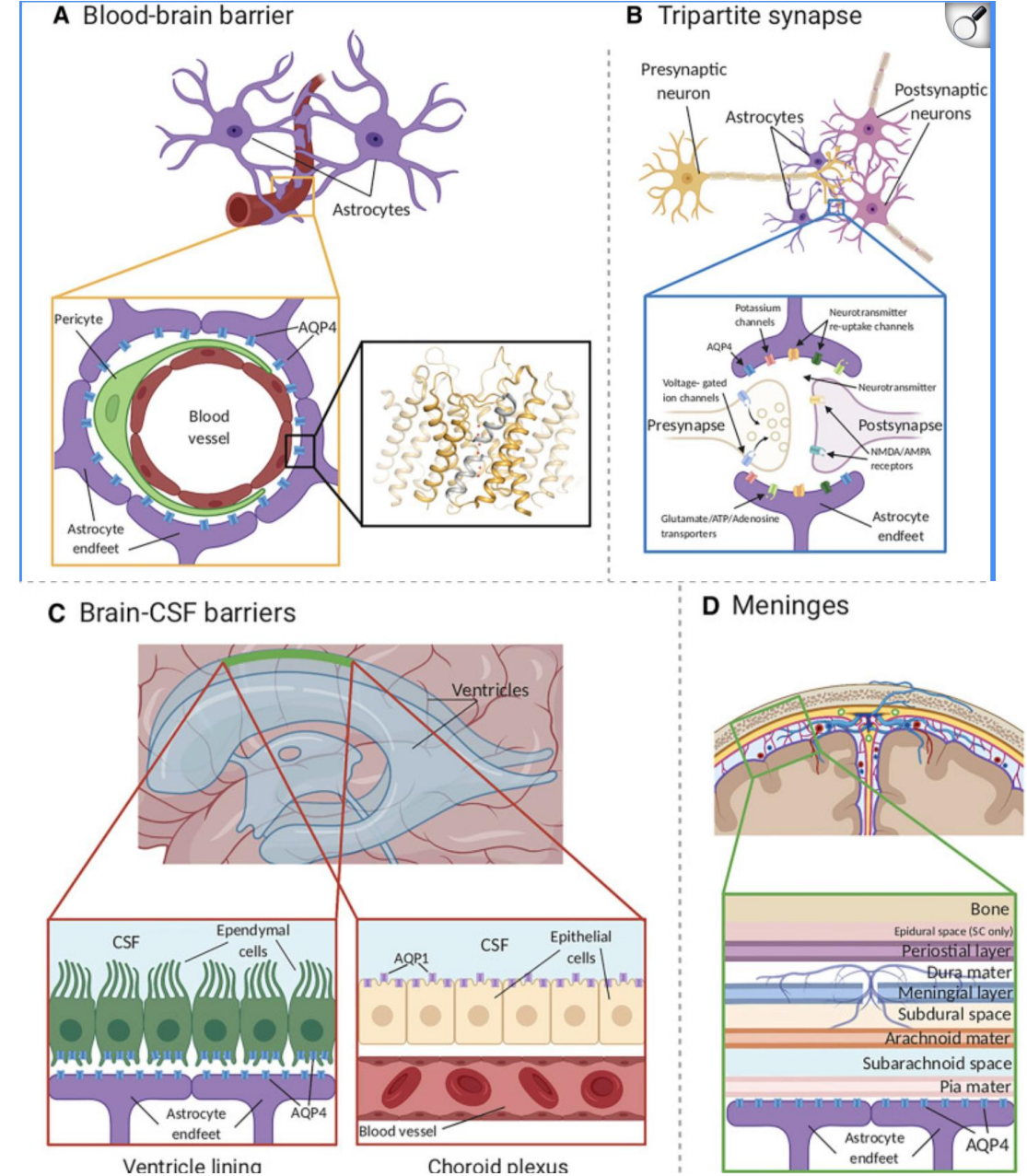
!! Tedavi seçimi ve monitörizasyonu (NfL ile birlikte)

Serum GFAP (SIMOA)
MS için eşik değer >94.2 pg/ml

Anti-Aquaporin 4 Antikor

Anti-Aquaporin4 Antikor

- AQ4- Özellikle kan damarlarını çevreleyen ve kan-beyin bariyerini oluşturan astrosit uç ayaklarında yoğun olarak bulunan bir su kanalı proteinidir
- Su homeostazının düzenlenmesinde, kan - BOS ve beyin interstisyel sıvısı arasında su hareketini kolaylaştırmada önemli bir rol oynar
- Antikor 2003-2004 yıllarında keşfedildi- intratekal üretimi yok!

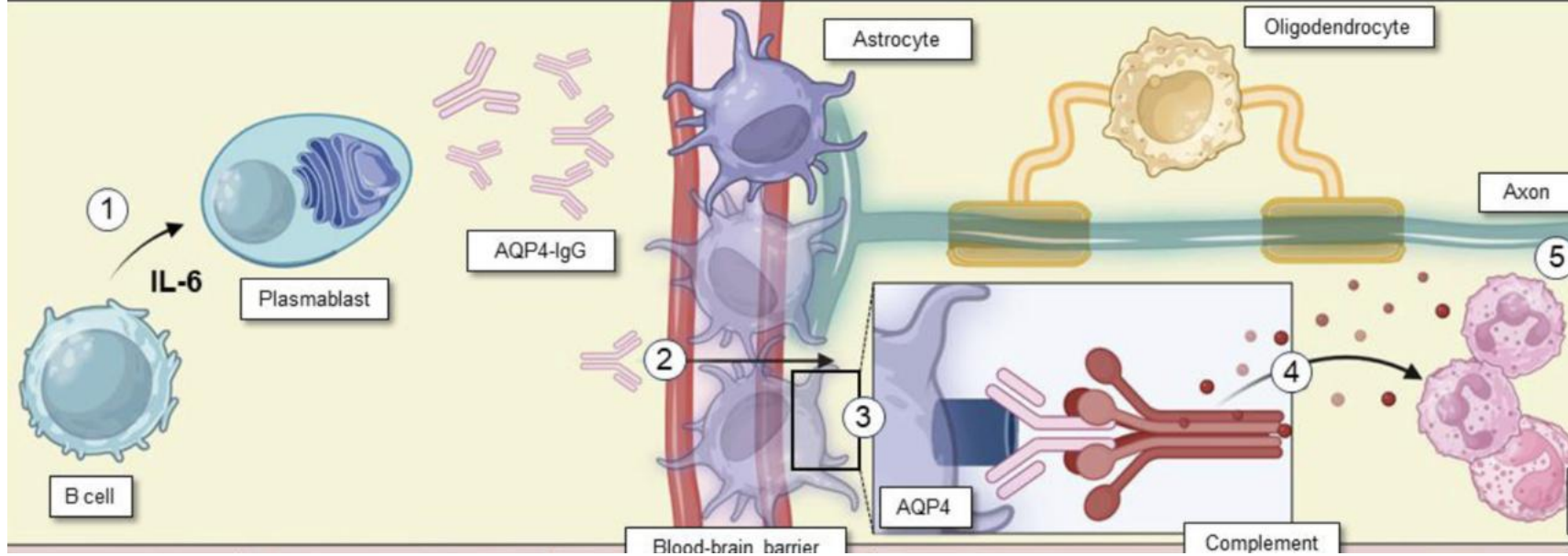


> Brain. 2022 Mar 29;145(1):64-75. doi: 10.1093/brain/awab311.

Emerging roles for dynamic aquaporin-4 subcellular relocalization in CNS water homeostasis

Mootaz M Salman ¹, Philip Kitchen ², Andrea Halsey ³, Marie Xun Wang ⁴,
Susanna Törnroth-Horsefield ⁵, Alex C Conner ³, Jerome Badaut ⁶, Jeffrey J Iliff ^{4, 7, 8},
Roslyn M Bill ²

«Anti-Aquaporin4 antikor-patofizyoloji»



- İnterlökin-6 >> B hücrelerinin AQP4 IgG salgılayan plazmablastlara farklılaşmasını sağlar
>>> B hücreleri, MSS giren patolojik otoantikoru salgılayan antikor üreten plazmablastlara farklılaşır
>>> AQP4-IgG'ler astrositler üzerindeki AQP4'lere bağlanır →Klasik yol üzerinden kompleman kaskadını aktive eder
→astrosit hasarına yol açar
- Kompleman aktivasyonu sonrası anafilatoksinler salınır→granülositler toplanır→ nöron ve oligodendrosit hasarına neden olur

Anti-Aquaporin4 Antikor- klinik kullanım

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

Sven Jarius¹ · Orhan Aktas² · Ilya Ayzenberg³ · Judith Bellmann-Strobl^{4,5,6,17} · Achim Berthele⁷ · Katrin Gighlhuber⁷ · Vivien Häußler⁸ · Joachim Havla^{9,10} · Kerstin Hellwig³ · Martin W. Himmert¹¹ · Ingo Kleiter^{3,12} · Luisa Klotz¹³ · Markus Krumbholz^{14,15,16} · Tania Kümpfel⁹ · Friedemann Paul^{4,5,6,17} · Marius Ringelstein^{2,18} · Klemens Rupprecht⁴ · Makbule Senel¹⁹ · Jan-Patrick Stellmann^{8,20,21} · Florian Then Bergh²² · Hayrettin Tümani¹⁹ · Brigitte Wildemann¹ · Corinna Trebst¹¹ · Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)

Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSB) tanısı ve yönetiminde

- Klinik semptomlar veya görüntüleme bulgularına sahip hastalar için **serum** AQP4-IgG testi yapılmasını önermektedir (2023)

➤ Pozitif Test: NMOSB tanısını destekler (Spesifite %80-100, sensivite %70-100)

➤ Negatif Test: NMOSB tanısını dışlanmaz → **seronegatif NMOSB %20-30**

❖ NMOSB’li çocuklarda ise anti-AQP4-IgG pozitifliği %40-50 civarında

Review > Neurol Clin. 2024 Feb;42(1):77–114. doi: 10.1016/j.ncl.2023.06.009. Epub 2023 Aug 7.

Updates in NMOSD and MOGAD Diagnosis and Treatment: A Tale of Two Central Nervous System Autoimmune Inflammatory Disorders

Laura Cacciaguerra¹, Eoin P Flanagan²

Review > Neurol Clin. 2024 Feb;42(1):77–114. doi: 10.1016/j.ncl.2023.06.009. Epub 2023 Aug 7.

Updates in NMOSD and MOGAD Diagnosis and Treatment: A Tale of Two Central Nervous System Autoimmune Inflammatory Disorders

Laura Cacciaguerra¹, Eoin P Flanagan²

> Mult Scler J Exp Transl Clin. 2021 Nov 26;7(4):20552173211052656. doi: 10.1177/20552173211052656. eCollection 2021 Oct.

Diagnostic value of aquaporin-4-IgG live cell based assay in neuromyelitis optica spectrum disorders

Vyanka Redenbaugh¹, Mayra Montalvo¹, Elia Sechi¹, Marina Buciu², James P Fryer²,

> Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016 Apr 20;3(3):e231. doi: 10.1212/NXI.0000000000000231. eCollection 2016 Jun.

Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians

Masoud Majed¹, James P Fryer¹, Andrew McKeon¹, Vanda A Lennon¹, Sean J Pittock¹

Anti-Aquaporin4 Antikor- klinik kullanım

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

Sven Jarius¹ · Orhan Aktas² · Ilya Ayzenberg³ · Judith Bellmann-Strobl^{4,5,6,17} · Achim Berthele⁷ · Katrin Giehlhuber⁷ · Vivien Häußler⁸ · Joachim Havla^{9,10} · Kerstin Hellwig³ · Martin W. Hümmert¹¹ · Ingo Kleiter^{3,12} · Luisa Klotz¹³ · Markus Krumbholz^{14,15,16} · Tania Kümpfel⁹ · Friedemann Paul^{4,5,6,17} · Marius Ringelstein^{2,18} · Klemens Ruprecht⁴ · Makbule Senel¹⁹ · Jan-Patrick Stellmann^{8,20,21} · Florian Then Bergh²² · Hayrettin Tumani¹⁹ · Brigitte Wildemann¹ · Corinna Trebst¹¹ · Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)

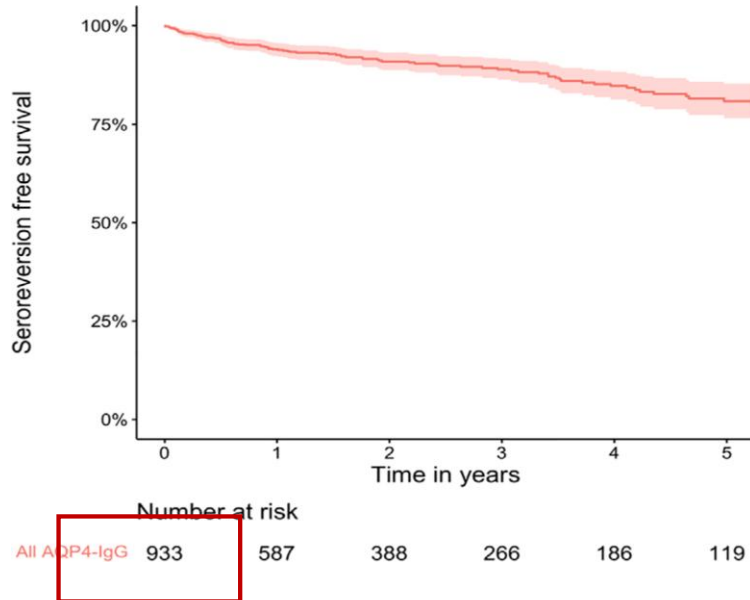
• AQP4-IgG;

- ✓ İlk tercih **serum** olmalı ➡ İntratekal üretimi yok, periferik lenfoid dokuda üretilir
- ✓ Serum **(-)**, BOS **(+)** ➡ Çok çok nadir (PLEX sonrası ya da yüksek otoantikor yükü, inflamasyon, çok sayıda antikoru olan hasta) ➡ Tekrarlanmalı
- ✓ AQP4-IgG **(-)**, AQP4-IgM ve/veya AQP4-IgA **(+)** (klinik önemi bilinmiyor; seropozitif NMOSD tanısı koymak için yeterli değil)
- ✓ AQP4-IgG **(-)** ➡ NMOSD tanısını dışlatmaz (*Seronegatif NMOSD*)

Anti-Aquaporin4 Antikor



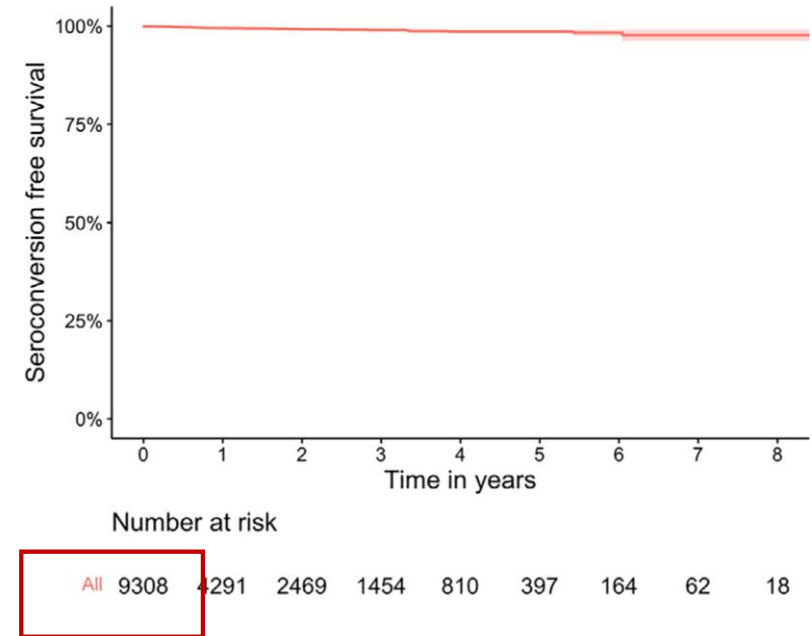
Başlangıçta AQP4-IgG testi pozitif olan **933 hasta**
830 hasta (%89) takip testlerinde de **seropozitif kalmıştır**
Seroreversiyon: 103 hasta (%11) – 1.2 yıl
<20 yaş
≤1:100 düşük başlangıç antikor titresi ile ilişkili
5 hastada serolojik negatife dönmeye rağmen klinik ataklar+



Alterations in Aquaporin-4-IgG Serostatus in 986 Patients: A Laboratory-Based Longitudinal Analysis

Masoud Majed¹, Cristina Valencia Sanchez², Jeffrey L Bennett³, James Fryer^{4 5}, Martin D Mulligan^{1 5}, Vyankya Redenbaugh^{1 4 5}, Andrew McKeon^{1 4 5}, John R Mills^{4 5}, Dean M Wingerchuk², Vanda A Lennon^{1 4 5 6}, Brian Weinschenker⁷, John J Chen^{1 5 8}, Eoin P Flanagan^{1 4 5}, Sean J Pittock^{1 4 5}, Amy Kunchok^{1 9 10}

Seronegatif 9308 hasta
Serokonversiyon: hastaların %1'inden azında (53 hasta, %0,6)
Kadın cinsiyet
Sonradan saptanan düşük titreler (≤1:100)



Anti-Aquaporin4 Antikor --- hastalık aktivitesi, nüks riski

> [Brain](#). 2007 May;130(Pt 5):1235-43. doi: 10.1093/brain/awm062. Epub 2007 Apr 19.

Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre

Toshiyuki Takahashi¹, Kazuo Fujihara, Ichiro Nakashima, Tatsuro Misu, Isabelle Miyazawa, Masashi Nakamura, Shohei Watanabe, Yusei Shiga, Chihiro Kanaoka, Juichi Fujimori, Shigeru Sato, Yasuto Itoyama

> [Mult Scler](#). 2012 May;18(5):578-86. doi: 10.1177/1352458511424590. Epub 2011 Sep 30.

Quantitative measurement of anti-aquaporin-4 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using purified recombinant human aquaporin-4

Woojun Kim¹, Ji-Eun Lee, Xue Feng Li, Su-Hyun Kim, Byeong-Gu Han, Byung Il Lee, Jong Kuk Kim, Kyungho Choi, Ho Jin Kim

Klinik nüks sırasında
AQP4-IgG seviyelerinde artış
hastalık aktivitesini
şiddetini izlemek için potansiyel bir araçtır

> [Front Neurol](#). 2021 Mar 12;12:635419. doi: 10.3389/fneur.2021.635419. eCollection 2021.

Anti-aquaporin 4 IgG Is Not Associated With Any Clinical Disease Characteristics in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

Oliver Schmetzer^{1 2 3}, Elisa Lakin^{1 2 3}, Ben Roediger⁴, Ankelien Duchow^{1 2 3}, Susanna Asseger^{1 2 3}, Friedemann Paul^{1 2 3}, Nadja Siebert^{1 2 3}

[Multicenter Study](#) > [Mult Scler Relat Disord](#). 2017 Oct;17:198-201.

doi: 10.1016/j.msard.2017.08.005. Epub 2017 Aug 16.

Anti-aquaporin-4 titer is not predictive of disease course in neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter cohort study

Remi A Kessler¹, Maureen A Mealy¹, Jorge Andres Jimenez-Arango², Chao Quan³, Friedemann Paul⁴, Reydmir López², Sarah Hopkins⁵, Michael Levy⁶

Başlangıçtaki AQP4-IgG seviyeleri ile
nüks sıklığı veya
lezyon sayısı gibi klinik hastalık aktivitesi
arasında bir ilişki yok

?



Original Article

Consistent Detection of Aquaporin-4 Antibodies: A Comparative Analysis Between Fixed and Live Cell-Based Assays

Jing Wang^{id},^{a,*} Linge Wang^{id},^{a,b,*} Xiaolin Yang^{id},^a Zhizhong Li^{id},^a Jinyu Jiang^{id},^a Qiao Xu^{id},^a [view all](#)

90 NMOSD (8'i -)
40 kontrol
AQP4-IgG titreleri $\geq 1:320$ - $\leq 1:100$
nüks riski ile potansiyel bir korelasyon (CHB)

*Anti-Aquaporin4 Antikor
hastalık aktivitesi, nüks riski*

ORIGINAL COMMUNICATION



Correlation between severe attacks and serum aquaporin-4 antibody titer in neuromyelitis optica spectrum disorder

Rui Wang¹ · Dongren Sun¹ · Xiaofei Wang¹ · Ziyang Shi¹ · Lingyao Kong¹ · Qin Du¹ · Ying Zhang¹ · Hongxi Chen¹ · Wenqin Luo¹ · Nana Zhang¹ · Hongyu Zhou¹ ^{id}

546 NMOSD
AQP4-IgG titreleri $\geq 1:320$: 187
 $\leq 1:100$: 359

	Düşük Titre ($\leq 1:100$)	Yüksek Titre ($\geq 1:320$)
Hastalık Şiddeti	Daha hafif seyirli ataklar.	Daha yüksek hastalık şiddeti.
Görme kusuru	Daha düşük risk ve daha az görme kaybı.	Anlamli derecede yüksek görme engeli riski.
Atak Tipi	Beyin sapı veya area postrema sendromuna daha yatkın.	İlk atakta Optik Nörit (ON) geliştirme olasılığı daha yüksek.
Motor Engellilik/Ölüm	anlamli bir fark yoktur.	Anlamli fark yok
Yıllık nüks riski		Belirgin yüksek

AQP4-IgG

METODOLOJİ

- Doku bazlı immünohistokimya (TBI)
- Enzim bağlantılı immünosorbent testi
- Radyoimmünopresipitasyon yöntemi
- Floresan immünoresipitasyon yöntemi
- Hücre bazlı testler
- Floresan ile aktive hücre ayırma yöntemi
- İmmün dot (nokta) testi

Anti-Aquaporin4 Antikor

Hücre bazlı testler

- **Hedef antijenin ekspresyonu;** AQP4 proteinini kodlayan plazmidlerle transfekte edilmiş ökaryotik hücreler hazırlanır (HEK293 ve CHO gibi)
- **Serum inkübasyonu**
Hastadan elde edilen serum örneği hücreler üzerine uygulanır.
Eğer serumda hedef antijene karşı antikorlar varsa, hücre yüzeyindeki antijene bağlanır.
- **Sekonder antikor uygulaması**
İnsan immünoglobulinlerine karşı geliştirilmiş, genellikle floresan işaretli sekonder antikor eklenir. Bu antikor, hücreye bağlanmış primer (hasta kaynaklı) antikorlara bağlanır.
- **Görüntüleme ve değerlendirme**
Oluşan floresan sinyal immünfloresan mikroskopi ile değerlendirilir

Anti-Aquaporin 4 Antikor

Hücre bazlı testler

Canlı Hücre Bazlı

Fikse Hücre Bazlı

- 👉 Hücreler, canlı ve fizyolojik koşullarda tutulur.
- 👉 Antijen-antikor etkileşimi canlı hücre yüzeyinde gerçekleşir
- 👉 Antikorların **doğal** yapıdaki antijenlere bağlanmasını sağlar
- 👉 Daha yüksek **sensitivite** ve **spesifite**ye sahiptir
- 👉 **Altın standart** kabul edilir.
- 👉 Hücre kültürü gerektirir
- 👉 Daha deneyimli laboratuvar gerekir
- 👉 Maliyet yüksektir

- 👉 Hücreler, önceden kimyasal olarak fikse edilir ya da
- 👉 **Dondurularak** saklanır
- 👉 Kolay erişilir, daha hızlı sonuçlanır
- 👉 Maliyet düşük
- 👉 Fiksasyon işlemi, antijenin üç boyutlu yapısını bozabilir.
- 👉 Bu durum bazı epitopların kaybolmasına
---düşük oranda yanlış negatiflik
- 👉 Canlı CBA'ya göre biraz **daha düşük sensitivite** gösterebilir

Canlı Hücre Bazlı



Fikse Hücre Bazlı

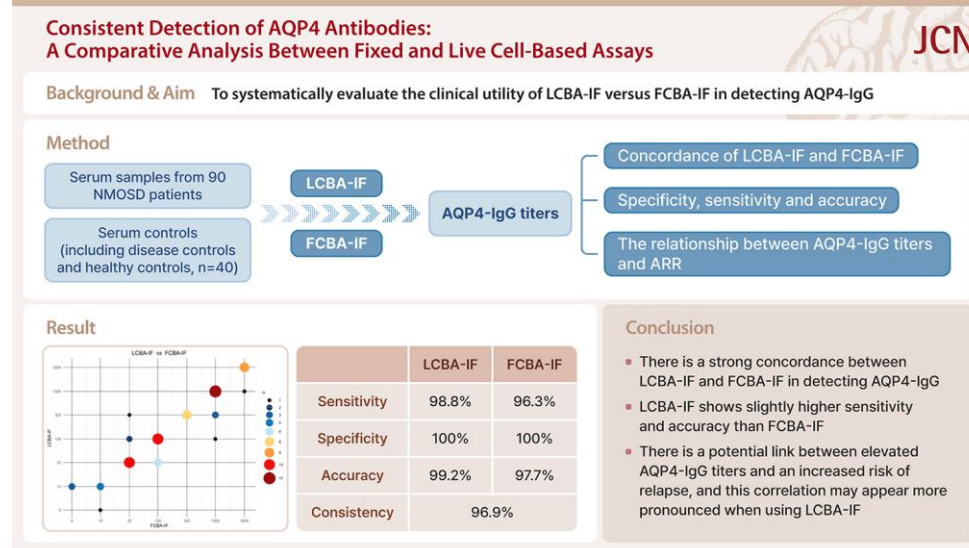


Table 3. Diagnostic performances of LCBA-IF and FCBA-IF (n=130)

Assay	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Accuracy (95% CI)	PLR (95% CI)	NLR (95% CI)
LCBA-IF	98.8 (93.4–100.0)	100.0 (92.6–100.0)	99.2 (95.8–100.0)	N/A	0.012 (0.001–0.072)
FCBA-IF	96.3 (89.7–99.2)	100.0 (92.6–100.0)	97.7 (93.4–99.5)	N/A	0.037 (0.009–0.103)

CI, confidence interval; FCBA-IF, fixed cell-based assays using immunofluorescence; LCBA-IF, live cell-based assays using immunofluorescence; N/A, not applicable; NLR, negative likelihood ratio; PLR, positive likelihood ratio.

✓ Canlı CBA-IF, fikse HBA-IF'ye göre biraz daha yüksek duyarlılık (%98,8'e - %96,3) ve doğruluk (%99,2'ye - %97,7)

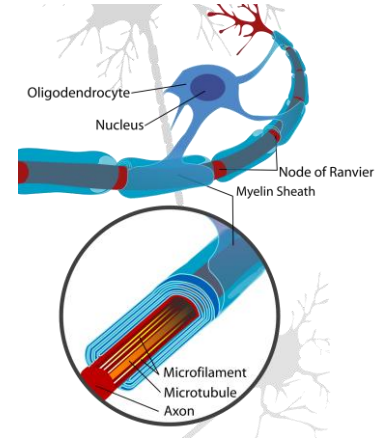
✓ AQP4-IgG titreleri ile **nüks riski** arasında potansiyel bir bağlantı vardır

Bu korelasyon **canlı- CBA-IF** kullanıldığında daha belirgin saptanmıştır

Anti-Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG) Antikor

Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria

[Prof Brenda Banwell, MD](#) ^{a,*,} [Prof Jeffrey L Bennett, MD PhD](#) ^{b,†} · [Prof Romain Marignier, MD PhD](#) ^{c,d,e,†} · [Prof Ho Jin Kim, MD PhD](#) ^{f,†} · [Prof Fabienne Briot, PhD](#) ^{g,h} · [Prof Eoin P Flanagan, MB BCH](#) ⁱ · et al. [Show more](#)



Anti-MOG antikor

- **Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG)**

Merkezi sinir sistemi miyelininin küçük bir bileşenini (%0,05) oluşturur
Miyelin kılıfının dış lamellasında yer alır

- **Anti-MOG antikor 2007 yılında keşfedilmiştir**

- **Anti-MOG antikor ilişkili hastalıklar**

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)

Tekrarlayan optik nörit

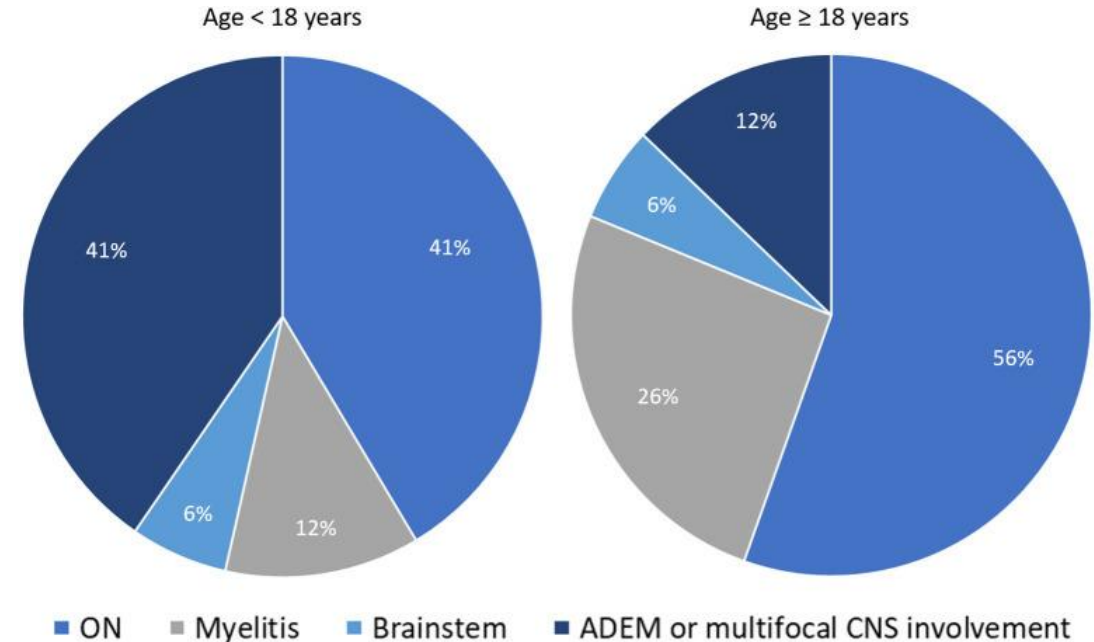
Transvers miyelit

Serebral kortikal ensefalit

Lökodistrofi benzeri hastalık

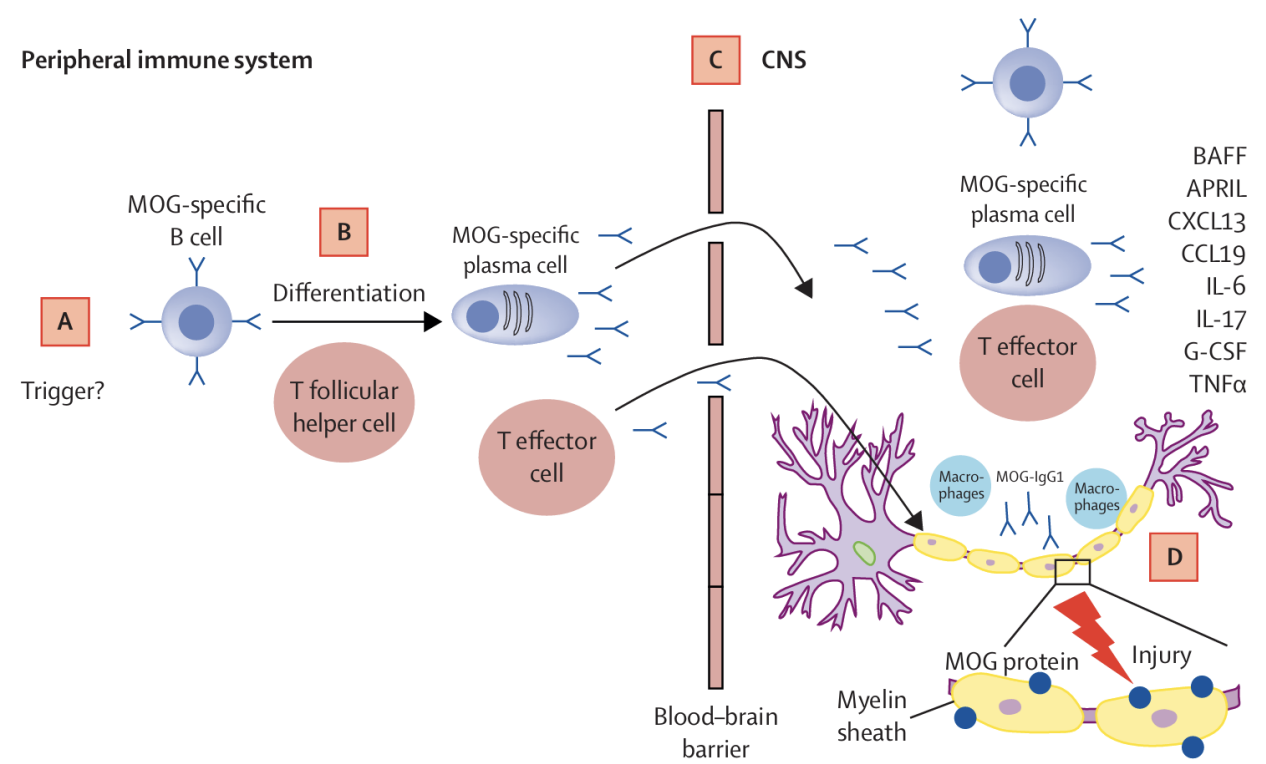
Kranial nöropatiler

Tümafektif serebral lezyon



Anti-MOG antikor

1. İnterlökin-6, B hücrelerinin MOG-IgG salgılayan plazmablastlara farklılaşmasını teşvik eder
2. MOG-IgG'ler kan dolaşımına- kan-beyin bariyerini geçer (ancak intratekal olarak da üretilebilir)



3. MOG-IgG'ler **oligodendrositler üzerindeki MOG'a** bağlanır ve klasik yol aracılığıyla kompleman kaskadını aktive ederek oligodendrosit hasarına yol açar;
4. Lokal inflamasyon T hücrelerini ve monosit/makrofajları çeker
5. MOG-IgG'lerin kan dolaşımına geri dönüşü, hasar mekanizmasının kalıcılığına katkıda bulunur.

Anti-MOG antikor

METODOLOJİ

- **Hücre Bazlı Assay (HBA)**
Altın standart
Yüksek sensitivite ve spesifite
- **ELISA**
Kolay uygulanabilir, hızlı sonuç
Yalancı + ve -
- **Western Blot**
Spesifite yüksek ancak sensitivitesi düşük

Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria

Prof Brenda Banwell, MD ^{a,*} · Prof Jeffrey L Bennett, MD PhD ^{b,*} · Prof Romain Marignier, MD PhD ^{c,d,e,*} · Prof Ho Jin Kim, MD PhD ^{f,*} · Prof Fabienne Briot, PhD ^{g,h} · Prof Eoin P Flanagan, MB BCH ⁱ · et al. [Show more](#)

MOGAD kriterleri MOG-IgG otoantikorlarının seropozitiflik durumuna bağlıdır

Canlı ya da fikse hücre bazlı testler

Canlı HBT için kesin pozitif ve düşük pozitif değerler (farklı teknik kriterler kullanılır)

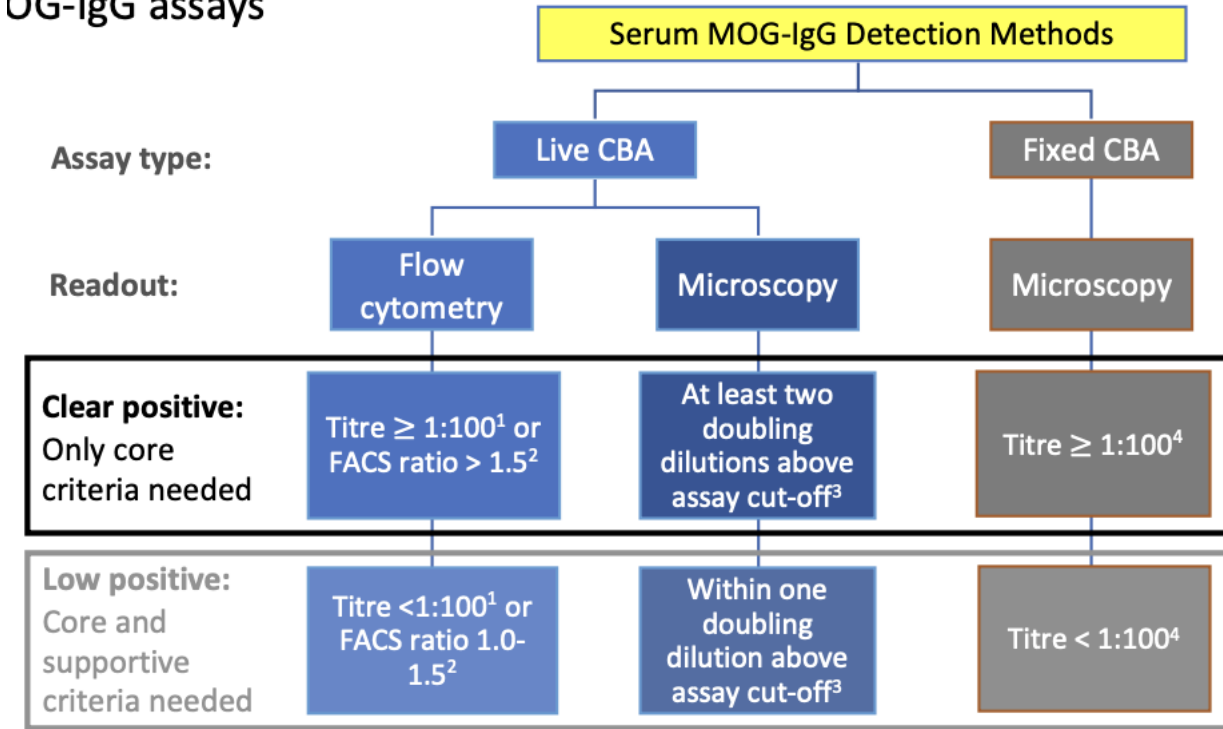
Fikse HBT: **1:100 veya daha üzerindeyse**, bu "kesin pozitif"

1:10 ile 1:100 arasındaysa, bu "düşük pozitif"

Serum örneği önerilir

Serum MOG-IgG (+) iken BOS örneklerinde MOG-IgG (+) %40-60

OG-IgG assays



Anti-MOG antikor- klinik kullanımı ve önemi

-  MOGAD için tipik klinik veya radyolojik özelliklere sahip hastalar
-  SSS inflamatuvar demiyelinizasyonu olan tüm hastaların taranması için önerilmez

Test Önerilen Durumlar (Yüksek Klinik Şüphe):

- Çocuklar:** 11 yaş altındaki ADEM veya optik nörit vakaları (Bu grupta MOG-IgG sıklığı %50'ye yakındır).
- Spesifik Optik Nörit Vakaları:** Bilateral (iki taraflı) tutulum, şiddetli optik disk ödemi, optik sinir kılıfı tutulumu (perinörit) veya optik sinirin >%50'sini kapsayan uzun lezyonlar.
- Spesifik Miyelit Vakaları:** LETM, conus medullaris bölgesinde lezyon veya "H-işareti" (gri madde tutulumu).
- AQP4-Negatif Hastalar:** NMOSD klinik özelliklerini taşıyan ancak AQP4 antikorları - olan hastalar.

Neden yüksek klinik şüphe?

JAMA Neurology | Brief Report

Positive Predictive Value of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody Testing

Elia Sechi, MD; Marina Buciuc, MD; Sean J. Pittock, MD; John J. Chen, MD, PhD; James P. Fryer, MS; Sarah M. Jenkins, MS; Adrian Budhram, MD; Brian G. Weinshenker, MD; A. Sebastian Lopez-Chiriboga, MD; Jan-Mendelt Tillema, MD; Andrew McKeon, MD; John R. Mills, PhD; W. Oliver Tobin, MB BCh, BAO, PhD; Eoin P. Flanagan, MD

2 yıl boyunca MOG-IgG1 için canlı HBT yapılan **1260 hastanın**

92 hastada (%7,3) MOG-IgG pozitif saptanmış

Testin özgüllüğü (spesivite) **%97,8**

Pozitif prediktif değer (PPV) --- 66/92 **%72**

MS = 11, enfarktüs = 3, B12 eksikliği = 2, neoplazi = 2,
genetik olarak doğrulanmış ALD = 1 ve diğer durumlar = 7

1:1000 ve üzeri yüksek titrelerde PPV %100

1:20-40 arası düşük titrelerde bu oran %51

PPV oranı **çocuklarda %94**, yetişkinlere %67 göre çok daha yüksektir

Anti-MOG antikor – ayırıcı tanı

Review > J Neuroinflammation. 2018 Mar 19;15(1):88. doi: 10.1186/s12974-018-1108-6.

MOG-IgG in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a multicenter study of 200 patients and review of the literature

S Jarius^{1,2}, K Ruprecht³, J P Stellmann^{4,5}, A Huss⁶, I Ayzenberg⁷, A Willing⁴, C Trebst⁸, M Pawlitzki⁹, A Abdelhak⁶, T Grüter⁷, F Leyboldt¹⁰, J Haas¹¹, I Kleiter^{7,12}, H Tumani^{6,13}, K Fechner¹⁴, M Reindl¹⁵, F Paul^{3,16,17}, B Wildemann^{18,19}

> JAMA Neurol. 2020 Feb 1;77(2):257–259. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3656.

Coexistence of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibodies in Adult and Pediatric Patients

Amy Kunchok^{1,2,3}, John J Chen^{1,3,4}, Andrew McKeon^{1,2,3}, John R Mills^{2,3}, Eoin P Flanagan^{1,2,3}, Sean J Pittock^{1,2,3}

MS hastalarında %0.3-5
Seronegatif NMOSD %30

► Ann Neurol. Author manuscript; available in PMC: 2024 Feb 1.

Published in final edited form as: Ann Neurol. 2022 Oct 4;93(2):271–284. doi: [10.1002/ana.26502](https://doi.org/10.1002/ana.26502)

MOG and AQP4 antibodies among children with multiple sclerosis and controls

Cristina M Gaudioso^{1,*}, Soe Mar^{1,*}, T Charles Casper², Rachel Codden², Adam Nguyen³, Gregory Aaen⁴, Leslie Benson⁵, Tanuja Chitnis⁶, Carla Francisco⁷, Mark P Gorman⁵, Manu S Goyal¹, Jennifer Graves⁸, Benjamin M Greenberg⁹, Janace Hart⁷, Lauren Krupp¹⁰, Timothy Lotze¹¹, Sona Narula¹², Sean J Pittock³, Mary Rensel¹³, Moses Rodriguez¹⁴, John Rose¹⁵, Teri Schreiner¹⁶, Jan-Mendelt Tillemma¹⁴, Amy Waldman¹², Bianca Weinstock-Guttman¹⁷, Yolanda Wheeler¹⁸, Emmanuelle Waubant^{7,#}, Eoin P Flanagan^{3,#}, on behalf of the United States Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers

493 Pediatrik MS - 703 kontrol grubu
30/ 493 (%6) MOG-IgG pozitif
5 hasta MS (MOG-IgG+)
25/30 hasta MOGAD
Kız cinsiyet - ON veya ADEM

Ne zaman BOS örneğinde MOG-IgG gönderelim?

> J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022 Mar;93(3):334-335. doi: 10.1136/jnnp-2021-326779. Epub 2021 Jul 14.

Frequency of MOG-IgG in cerebrospinal fluid versus serum

Samuel Pace¹, Michael Orrell¹, Mark Woodhall^{2 3}, Jacqueline Palace³, Maria Isabel Leite³, Sarosh R Irani^{2 3}, Patrick Waters^{2 3}, Adam E Handel^{4 3}

4/ 118 hasta

3/ 4 MOGAD

> Neurology. 2019 Nov 12;93(20):e1867-e1872. doi: 10.1212/WNL.00000000000008479. Epub 2019 Oct 23.

Relevance of antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in CSF of seronegative cases

Sara Mariotto¹, Alberto Gajofatto², Lucia Batzu², Rachele Delogu², GianPietro Sechi², Stefano Rossi², Maria Alessandra Biondo², Bruno Bonetti², Maria Zucchi²

3/ 80 hasta

3/ 3 MOGAD

Multicenter Study > Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Oct 28;9(1):e1095. doi: 10.1212/NXI.0000000000001095. Print 2022 Jan.

Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Immunoglobulin G in the CSF: Clinical Implication of Testing and Association With Disability

Young Nam Kwon¹, Boram Kim², Jun-Soon Kim², Heejung Mo¹, Kyomin Choi¹, Seong-Il Oh¹

13/ 262 hasta

10/ 13 MOGAD

Destekleyici klinik



Kranial MRI bulguları

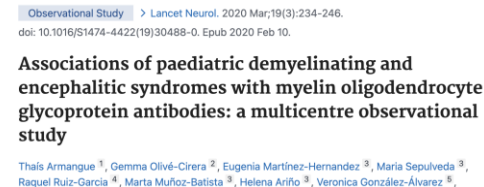


Seum negatif ise

BOS

Anti-MOG antikor

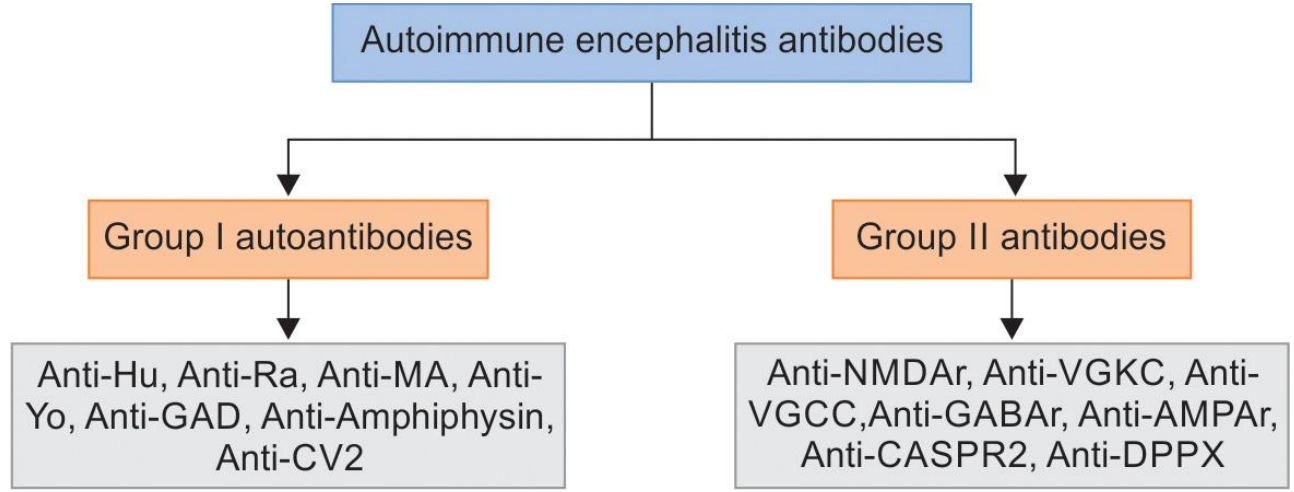
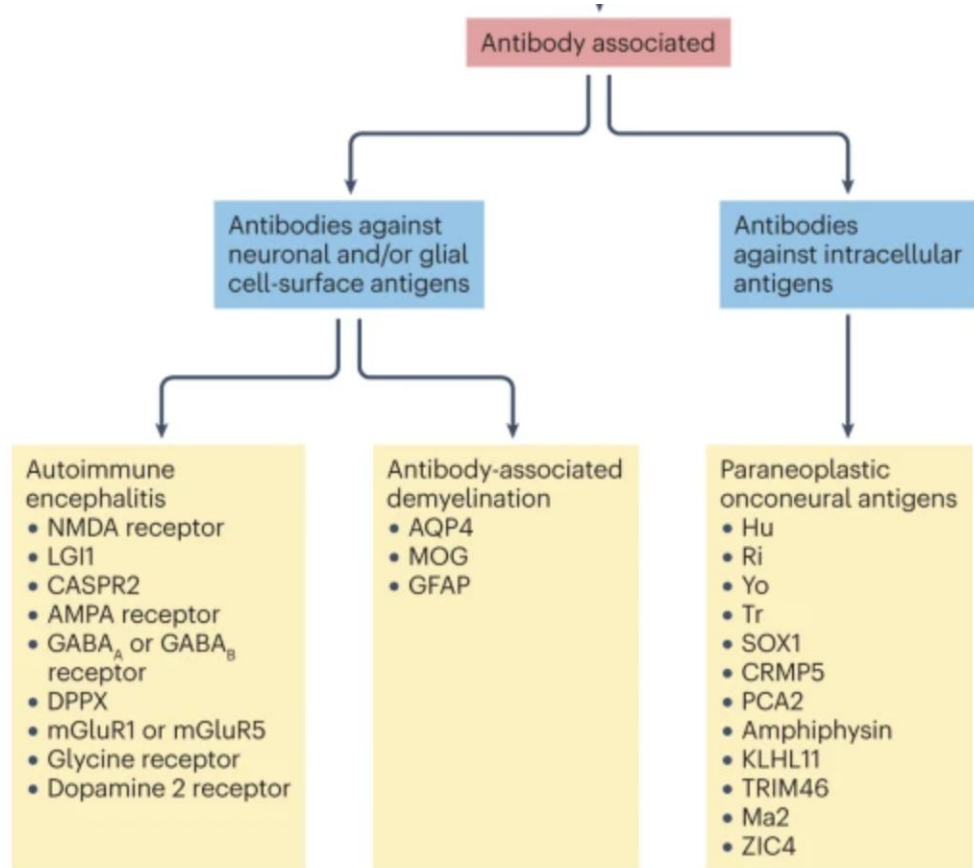
- Antikor düzeyine **akut atak** döneminde bakılmalıdır, çünkü remisyonda antikor düzeylerinde sıklıkla düşüş görülür
- İlk serum MOG-IgG testi (-) ise ancak akut tedavilerin uygulanmasından sonra elde edilmişse, **en az 3 ay sonra** veya **nüks** zamanında tekrar test yapılması önerilir.
- MOG-IgG titreleri genellikle zamanla azalır, ancak yıllarca pozitif kalabilir veya immünoterapi ile veya immünoterapi olmadan seronegatif hale gelebilir.



Anti-MOG antikor

- Başlangıçta negatif olan hastalarda serokonversiyon son derece nadirdir.
- Başlangıçtaki serum **MOG-IgG titrelerinin iyileşme veya nüks için güçlü bir prognostik değeri yoktur.**
- Yüksek titrede kalıcı MOG-IgG seropozitifliği, nüks olasılığını 2-10 kat artırır
- Antikor titreleri, uzun süreli takipte engellilik sonuçlarıyla net korelasyon göstermemektedir
- Bu nedenlerle hastalarda anti-MOG antikor **titre takibi önerilmiyor.**

Otoimmün Ensefalit İlişkili Antikorlar



Hücre içi nöronal antijenlere yönelik
Malignite ile daha güçlü bir korelasyon
Sitotoksik T hücre
Sıklıkla **serumda** tespit edilir

Hücre yüzeyi nöronal antijenler
Malignite olasılığı daha düşüktür
Humoral bağışıklık
Sıklıkla **BOS** ta tespit edilir

Otoimmün Ensefalit İlişkili Antikorlar

TBA	Çeşitli	Uzmanlık gerektirir. Hücre içi ve hücre dışı antijenlere karşı nöral ant taramak için kullanışlıdır, ancak ticari TBA'nın duyarlılığı düşük. Özgüllüğü en üst düzeye çıkarmak için pozitif IB veya CBA sonuçlarını doğrulamak için kullanılabilir. Bazı antikorları (örneğin, anti-MOG, GlyR, recoverin, titin) güvenilir bir şekilde tespit etmez.
CBA	Anti-NMDAR, LGI1, CASPR2, GABA(B)R, AMPAR, DPPX, GAD65, IGLON5, MOG, GLYR	CBA'nın bazı nöral antikorlar (örneğin, anti-LGI1, CASPR2) için TBA'dan daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir; ancak, daha yüksek duyarlılık özgüllükten ödün vermeyi gerektirebilir. CBA ile izole pozitifliğin özgüllüğü, analiz edilen maddeler arasında farklılık gösterir ve ikinci bir testle (örneğin, TBA) karşılık gelen pozitifliğin yokluğunda daha düşüktür; CBA ile zayıf/düşük izole serum pozitifliği için, test laboratuvarı ile daha fazla değerlendirme görüşülmelidir (örneğin, anti-CASPR2 için uç nokta titresini belirlemek için seyreltmeler). Anti-MOG ve anti-GlyR için CBA'ların AE için nöral antikor panellerine rutin olarak dahil edilmediğini, ancak uyumlu hastalık fenotiplerine sahip hastalarda (örneğin, anti-MOG için ADEM veya CCE/FLAMES, anti-GlyR için PERM) istenmesi gerektiğini unutmayın; bu antikorların testini uyumlu hastalık fenotiplerine sahip hastalarla sınırlandırmak, genellikle serumda düşük düzeyde pozitiflik olarak ortaya çıkan yanlış pozitiflerin oranını azaltır.
IB	Anti-Hu, Yo, Ri, amfifizin, CV2/CRMP5, Ma2/Ta, SOX1, Zic4, Tr/DNER, GAD65	IB ile izole edilen pozitifliğin özgüllüğü, analiz edilen maddelere göre değişir ve ikinci bir testle (örneğin, TBA) karşılık gelen pozitifliğin yokluğunda daha düşüktür.
RIA	Anti-GAD65 Anti-VGKC	RIA ile yüksek düzeyde anti-GAD65'i oluşturan serum eşik değerleri yayınlanmıştır (>20 nmol/L veya >2000 U/mL); tanısal belirsizlik durumlarında, intratekal anti-GAD65 sentezini değerlendirmek için serumun yanı sıra BOS'un da test edilmesi önerilmiştir. Anti-LGI1/CASPR2 yokluğunda anti-VGKC saptanması nörolojik otoimmünite için özgüllükten yoksundur; anti-VGKC testi önerilmemektedir.
ELISA	Anti-GAD65	ELISA ile yüksek düzeyde anti-GAD65'i tanımlayan serum ve BOS eşik değerleri yayınlanmıştır (>10.000 IU/mL serum için, >100 IU/mL BOS için); tanısal belirsizlik durumlarında, intratekal anti-GAD65 sentezini değerlendirmek için serum ile birlikte BOS'un da test edilmesi önerilmiştir, ancak daha fazla kanıta ihtiyaç vardır.

Uygun örnek ve uygun test seçimi önemli
Klinik şüphe varlığında ideal şartlarda **hem BOS hem de serumun** birlikte test edilmesi önerilir.
ELISA tetkiklerinin HBT kıyasla sensitivitesi düşüktür

Autoimmune central nervous system disorders: Antibody testing and its clinical utility

Michael Gilligan¹, Christopher McGuigan², Andrew McKeon³

Otoimmün Ensefalit İlişkili Antikorlar

- ✓ Hem serum hem de BOS'un test edilmesi önerilir
- ✓ İzole antikor testi değil, geniş kapsamlı paneller gönderilmeli
- ✓ BOS örneği değerli --- NMDA-R IgG ve GFAP IgG
- ✓ Serum örneği değerli --- LGI1-IgG ve AQP4-IgG

Antikor titresi

- ✓ Serum GAD65 IgG >20 nmol/L, herhangi bir pozitif BOS değeri
- ✓ CASPR-2 IgG HBT, 1:100 titrelerinin 1:10 değerlerinden daha yüksek pozitif prediktif değerlere sahip

Seri ölçümler

- ✓ NMDA-R ensefalitinde **BOS** titrelerinde bir artış, hastalığın tekrarlama riskini artırabilir.
- ✓ Paraneoplastik antikor titreleri ile hastalık şiddeti arasında ilişki **gösterilememiştir**

NMDA-R ensefaliti

Metodoloji

- **Hücre Bazlı Test**

Sensitivite: BOS: %95-98; Serum: %85-90

Spesifite: %99

BOS: $\geq 1:10$; Serum: $\geq 1:100 \rightarrow$ Anlamlı
yüksek

- **Doku İmmünfloresans Testi (IFA)**

Hızlı sonuç

Sensitivite: %70-75

Spesifite: %85-90

ELISA yöntemi

Sensitivite: %60-70

Spesifite: %90-95

Sonuç

🎯 Klinik ve radyolojik bulgular ışığında uygun biyobelirtecini doğru örnekte, doğru teknikle gönderilmesi önemli

👉 Biyobelirteçlerden

• İntratekal immunaktivasyon	<i>κ-FLC</i>	MS için tanısal
• Astroglial hasar	<i>GFAP</i>	NMOSB ayırıcı tanısı
	<i>NfL</i>	MS için presemptomatik – tanı – tedavi izlemi
• Antikor	<i>anti-MOG</i>	MOGAD için tanısal
	<i>anti-AQP4</i>	NMOSB için tanısal
	<i>anti-NMDAR</i>	OE tanı ve tedavi değerlendirilmesi (BOS)

Teşekkür ederim...

