

Clinical Practice
NEUROLOGY

La Neuromielite Ottica

Francesco Patti

POCKET SPACE

OXYS
PUBLISHING

Oxys™ Publishing
Copyright © 2010
Rights reserved
Printed in Italy
ISBN 979-12-82174-04-6



Stampato in Italia su carta ecologica FSC, nel rispetto del *Forest Stewardship Council* per la gestione forestale responsabile e la tracciabilità dei prodotti derivati.

La Neuromielite Ottica

Francesco Patti

Dipartimento di Neuroscienze, Centro Sclerosi Multipla
Università di Catania

La Neuromielite Ottica, conosciuta anche come Malattia di Devic, è una grave patologia infiammatoria-demielinizzante del Sistema Nervoso Centrale, che colpisce primariamente il nervo ottico e il midollo spinale e risparmia l'encefalo, almeno negli stadi iniziali [1].

Essa è stata, per lungo tempo, considerata una variante della Sclerosi Multipla (SM). La relazione esistente tra NMO e SM è ancora oggetto di discussione, poiché neurite ottica, mielite e demielinizzazione infiammatoria sono caratteristiche di entrambi le patologie. Tuttavia, dati clinici, radiologici, sierologici e, soprattutto, immunologici suggeriscono che si tratti di due entità nosografiche distinte. In passato, infatti, si riteneva che la NMO fosse una patologia monofasica, caratterizzata dall'insorgenza di neurite ottica bilaterale e mielite trasversa pressoché simultanee. Oggi, la NMO è riconosciuta come una malattia demielinizzante, recidivante con caratteristiche cliniche, radiologiche e laboratoristiche precipue [1,2]. La presenza, di fatto, di un marker auto-anticorpale altamente specifico nel siero dei pazienti con NMO (NMO-IgG), differenzia ulteriormente tale patologia dalla SM, e consente di definire lo spettro di patologie della NMO. Le NMO-IgG sono dirette contro l'acquaporina-4 (AQP4) [3], il principale canale che regola l'omeostasi idrica nel sistema nervoso centrale [4]. Esso è localizzato prevalentemente sui podociti

astrocitari presenti nelle aree perivasali e subpiali del SNC. Tali autoanticorpi sarebbero prodotti sia dalle cellule B periferiche che intratecali, e causerebbero attivazione del complemento, demielinizzazione di tipo infiammatorio e necrosi della sostanza bianca elettivamente colpita nella NMO.

NMO-IgG sono rilevate anche nel siero di pazienti con patologie correlate alla NMO, quali la Sclerosi Multipla Ottico-Spinale Asiatica, la Mielite Ricorrente associata a lesioni estese longitudinalmente nel midollo spinale, la Neurite Ottica Isolata ricorrente, e la Neurite Ottica o Mielite associate a vari disordini autoimmuni.

Negli ultimi anni, è cresciuto l'interesse verso le malattie infiammatorie demielinizzanti del SNC, compreso lo spettro dei disordini della NMO. In tale direzione si colloca il nostro lavoro, rivolto principalmente alla revisione della letteratura più significativa, fino ad oggi prodotta, in materia di Neuromielite ottica, avendo maggiore riguardo delle più recenti scoperte immunopatologiche di tale malattia.

Caratteristiche cliniche e definizione della Sclerosi Multipla e della NMO

La NMO descritta da Devic e Gault, nel 1984, conteneva quale massima caratteristica clinica la presenza, pressoché simultanea, di neurite associata a mielite trasversa dal decorso monofasico. L'attuale definizione di NMO deriva dalla constatazione che gli attacchi di neurite ottica sono più comunemente unilaterali che monolaterali, e che gli attacchi di neurite e mielite di solito

insorgono sequenzialmente tosto che simultaneamente [1]. L'intervallo di tempo tra gli attacchi di neurite e mielite trasversa può variare anche da anni a decenni [1,5].

Caratteristiche cliniche tipiche della NMO sono: dolore oculare con perdita della vista, e mielite con grave paraplegia simmetrica, perdita della sensibilità al di sotto del livello della lesione, e disfunzioni vescicali. La mielite cervicale può estendersi al tronco-encefalo, determinando nausea, tosse o insufficienza respiratoria acuta [1,6-8], eventi rari nella SM [8]. Altri sintomi tipici di lesione midollare, che sono presenti in entrambe le tipologie di malattie demielinizzanti, includono spasmi tonici parossistici, agli arti e al tronco di breve durata, e il segno di Lhermitte (disestesia a livello midollare o degli arti, scatenata dalla flessione brusca del collo) [1,6].

Contrariamente alla Sclerosi Multipla, la RM dell'encefalo, all'esordio della malattia, risulta tipicamente normale (eccezion fatta per il nervo ottico, che durante la fase acuta della neurite dimostra enhancement del gadolinio), o con un pattern di lesioni della sostanza bianca aspecifica, che non soddisfa i criteri neuroradiologici per la diagnosi di SM [1, 5, 9]. Tuttavia, è possibile reperire il coinvolgimento del tronco-encefalo, sia come lesione isolata, sia come estensione rostrale di una mielite cervicale [7,10]. Nella fase avanzata della malattia, possono essere rilevate delle lesioni della sostanza bianca cerebrale in circa il 60% dei pazienti, ma tali lesioni sono di solito clinicamente silenti [10]. Le caratteristiche radiologiche delle lesioni midollari sono, invece, di grande utilità ai

fini diagnostici. Durante gli attacchi di mielite, le sequenze di RM a TR lungo mettono in evidenza lesioni che si estendono longitudinalmente, coinvolgendo caratteristicamente tre o più segmenti vertebrali contigui [1,9,13]. Diversamente, gli attacchi di mielite tipici della SM sono asimmetrici e, raramente, le lesioni midollari associate superano uno o due segmenti in lunghezza.

Gli esami di laboratorio aiutano nella distinzione della NMO dalla SM. Una rilevante pleiocitosi liquorale, con un'elevata proporzione di neutrofili, è tipica della NMO. Nella SM, invece, la pleiocitosi è caratterizzata da livelli inferiori di cellule bianche, le quali sono maggiormente rappresentate da linfociti [1,5,9]. La presenza di bande oligoclonali di IgG nel liquido cefalorachidiano, che rappresenta la sintesi intratecale di immunoglobuline, è riscontrata nell'85% dei pazienti con SM, ma solo nel 15-30% dei pazienti con NMO [1,5,9,11-12]. Queste caratteristiche cliniche, neuroradiologiche e laboratoristiche sono state incluse nei nuovi criteri diagnostici (2006) di NMO, per cui il termine Neuromielite Ottica va esteso a diverse sindromi cliniche, piuttosto che solamente a quella descritta da Devic.

Lo spettro della NMO, di fatto, comprende i seguenti quadri:

- NMO
- Forme limitate di NMO
 - a eventi singoli o ricorrenti di mielite idiopatica longitudinalmente estesa per 3 o più segmenti vertebrali del midollo spinale rilevati alla RM*
 - b neurite ottica ricorrente o simultanea bilaterale*

- Sclerosi Multipla ottico-spinale Asiatica
- Neuriti ottiche o mielite estesa longitudinalmente associata a malattie autoimmuni sistemiche
- Neurite ottica o mielite associata a lesioni cerebrali tipiche della NMO (ipotalamiche, del corpo calloso, periventricolari, troncoencefaliche).

Epidemiologia

La NMO è circa nove volte più frequente nelle donne che negli uomini [1,5,13].

L'età media di esordio (39 anni) è maggiore rispetto alla SM (29 anni) [14]. Tuttavia, la NMO può accadere anche nei bambini[15] e in soggetti più grandi [16]. Nonostante, a livello mondiale, sia maggiormente frequente nell'Est Asiatico e in popolazioni non bianche, rispetto alla SM, la maggior parte dei pazienti con NMO nei paesi occidentali è di razza bianca [1,16]. I soggetti Afro-Americani con malattia demielinizzante hanno comunemente una sindrome ottico-spinale aggressiva. Inoltre, la neurite ottica può precedere la NMO più frequentemente nei pazienti Afro-Americani, piuttosto che nei pazienti di razza bianca. Diversamente dalla SM, la NMO è relativamente comune nei soggetti non di razza bianca, come negli Afro-Brasiliani (15% dei casi delle malattie demielinizzanti) [11], Indiani dell'Est (27%) [17-18], Giapponesi (20-30%) [19], e Asiatici dell'Est, inclusi i cinesi di Hong Kong (36%) [20], Singapore (48%) [21] e Indiani (10-23%) [22]. Il profilo genetico DRB dei pazienti con NMO è differente da quello osservato nei pazienti con SM, a corroborare ulteriormente la distin-

zione tra NMO e SM.

L'allele HLA-DRB1*03 risulta iperespresso nei pazienti con NMO, rispetto ai controlli. Invece, l'allele HLA-DRB1*15 è iperespresso nei pazienti con SM Brasiliani. DRB3 è iperespresso nella NMO e DRB5 nei pazienti con SM. La bassa frequenza dell'allele HLA-DRB*15 risulta associata con la presenza di lesioni del midollo spinale lunghe e centrali alla RM [23].

Decorso e prognosi

L'80-90% dei pazienti con NMO ha episodi recidivanti di neurite ottica e mielite, mentre solo il 10-20% dei pazienti presenta un decorso monofasico [1,5-6]. Le recidive accorrono entro un anno nel 60% dei pazienti ed entro 3 anni nel 90% dei casi [1]. Inoltre, la NMO monofasica è difficile da diagnosticare, poiché la recidiva può accorrere decenni dopo l'evento indice. Comunque, i pazienti con neurite ottica bilaterale e mielite quasi simultanee recidivano meno frequentemente rispetto ai pazienti che hanno gli eventi indice distanziati alcune settimane o mesi [6]. La maggior parte delle recidive peggiora dopo alcuni giorni e poi migliora lentamente nel corso di settimane o mesi dal massimo peggioramento clinico. Comunque, il recupero è, in genere, incompleto, e la maggior parte dei pazienti presenta un precoce aumento del grado di disabilità dovuto alle gravi e frequenti recidive [1]. Entro 5 anni dall'esordio della malattia, più del 50% dei pazienti con NMO recidivante è cieco in uno o entrambi gli occhi, o richiede aiuto ambulatoriale. Tra i fattori prognostici negativi, si citano il

numero delle recidive nei primi due anni di attività della malattia, la severità del primo attacco e l'eventuale coesistenza di patologie autoimmunitarie sistemiche (Lupus Eritematoso sistemico, ad esempio), o autoanticorpi [6,13]. Nel 1999, prima che si definisse il concetto di spettro dei disordini correlati alla NMO, il tasso di sopravvivenza a 5 anni per la NMO era del 68%; tutte le morti erano dovute ad insufficienza respiratoria neurogenica [1,6]. Invece, i pazienti con SM hanno attacchi meno severi, con recupero; la disabilità permanente, occorre, in genere, nelle fasi tardive della malattia o nelle forme secondariamente progressive della SM. Un decorso secondariamente progressivo nella NMO è raro.

Immunopatologia e patogenesi

Nella SM, non è stato ancora individuato un *marker* specifico di malattia e si ritiene che essa sia mediata da meccanismi immunopatologici coinvolgenti, in misura prevalente, l'immunità cellulo-mediata, le cellule T effettrici, in particolare. Per quanto riguarda la NMO, invece, evidenze sempre maggiori supportano il ruolo patogenetico dell'immunità umorale nella determinazione delle lesioni caratteristiche dello spettro di disordini della NMO [24].

Le lesioni acute, a livello del midollo spinale, dimostrano rigonfiamento diffuso e rarefazione che si estende per più segmenti spinali, raramente si estende a tutto il midollo con una distribuzione discontinua o continua. Queste lesioni sono caratterizzate da estesa infiltrazione

macrofagica associata a grave perdita mielinica e assonale e a necrosi della sostanza bianca e grigia del midollo spinale. L'infiammazione perivascolare è variabile. Le lesioni croniche sono caratterizzate da gliosi, degenerazione cistica, cavitazione e atrofia del midollo spinale e del nervo ottico [25].

L'analisi immunopatologica sistematica delle lesioni attive della NMO ha rivelato un unico pattern vasculo-centrico, con infiltrazione di eosinofili e neutrofili, distinto da quello osservabile nella SM [24]. La coesistenza di immunoglobuline, frazione C9 del complemento, macrofagi attivati nell'area perivascolare, insieme alla rilevante ialinizzazione vascolare, osservate nelle lesioni attive della NMO, suggerisce il ruolo patogenetico dell'immunità umorale che ha come bersaglio un antigene localizzato nello spazio perivascolare [24]. Tale ipotesi viene rafforzata dalla recente identificazione di uno specifico marker autoanticorpale serico, rappresentato dalle cosiddette NMO-Immunoglobuline (NMO-IgG) [26], che si legano al dominio extracellulare dell'antigene bersaglio, l'acquaporina-4 (AQP4) [27]. L'AQP4 è una proteina integrale della membrana plasmatica ancorata ai podociti astrocitari tramite un complesso destraglicano [27]. L'AQP4 è il più diffuso canale per l'acqua del SNC. La localizzazione di tale proteina, deputata alla regolazione del flusso dell'acqua, a livello dei processi astrocitari che circondano le cellule endoteliali della Barriera Emato-Encefalica, spiega il ruolo degli astrociti nello sviluppo, nella funzione e integrità dell'interfaccia tra parenchima cerebrale e spazio perivascolare, e tra cer-

vello e liquido cefalo-rachidiano[28].

Mentre nelle lesioni della SM la perdita dell'AQP4 dipende dallo stadio delle lesioni stesse, nella NMO le lesioni presentano un'imponente perdita dell'AQP4 indipendentemente dallo stadio della demielinizzazione, dall'estensione del tessuto necrotico o dalle regioni del SNC coinvolte.

Inoltre, la perdita di AQP4 si riscontra nelle aree di deposizione vasculocentrica delle Ig e di attivazione del complemento, cioè a livello delle lesioni sede di infiammazione e non di demielinizzazione [29-30]. Le lesioni della NMO si rilevano sia nel midollo spinale che nel bulbo, a livello del pavimento del IV ventricolo, coinvolgendo soprattutto l'area postrema, una regione che non possiede la BEE e ricca di osmorecettori.

Il legame delle NMO-IgG all'AQP4 innesca non solo l'attivazione del complemento, ma anche la down-regulation dell'AQP4 stessa e del trasportatore dell'amminoacido eccitatore di tipo 2, determinando così un'alterazione dell'omeostasi del glutammato [31]. Quest'ultima potrebbe determinare, a sua volta, il danno degli oligodendrociti, che esprimono recettori del glutammato (canali del calcio). Infatti, gli oligodendrociti presenti a livello del midollo spinale e del nervo ottico sono altamente sensibili ai cambiamenti di concentrazione del glutammato, e l'aumento del glutammato extracellulare rende gli oligodendrociti maggiormente suscettibili all'attacco mediato dal complemento Ig-dipendente.

È stato recentemente dimostrato, inoltre, che nei pazienti con NMO precoce, la sintesi delle Ig anti-AQP4 avviene anche a livello intratecale, contribuendo direttamente alla patologia del SNC tipica della NMO. Bennett et al. hanno, infatti, dimostrato che anticorpi specifici ricombinanti anti-AQP4, ottenuti tramite espansione di specifici cloni plasmacellulari presenti nel LCR di pazienti con NMO, quando somministrati in ratti con encefalomyelite autoimmune sperimentale (EAE), inducono un pattern immunopatologico del tutto sovrapponibile a quello della NMO [32].

Bradl et al. hanno dimostrato, in animali da esperimento affetti da encefalomyelite mediata da cellule T antigene-specifiche per in SNC, che le NMO-IgG, che quando raggiungono titoli serici elevati comparabili a quelli osservati nei pazienti con NMO, aumentano la malattia dal punto di vista clinico, e inducono lesioni nel SNC che sono simili, nella tipologia e nella distribuzione, a quelle presenti nel SNC dei pazienti con NMO: perdita di AQP4 e astrociti, infiltrati granulocitari, linfociti T, macrofagi/cellule della microglia attivati, e un'imponente deposizione di Ig e complemento sui processi astrocitari della glia perivascolare [33].

Pertanto, oggi, è possibile affermare che l'AQP4 è il primo specifico bersaglio antigenico dimostrato nell'ambito delle malattie demielinizzanti. Nonostante ciò, la presenza di una significativa frazione di pazienti sieronegativi per NMO-IgG apre la strada alla ricerca di antigeni bersaglio diversi dall'AQP4, con significative implicazioni sulla diagnosi e prognosi della malattia.

Criteri diagnostici per la NMO

Una precoce e accurata diagnosi è importante, in quanto la NMO porta con sé una prognosi peggiore rispetto alla SM e il trattamento generalmente accettato si fonda su un approccio differente [34]. Nel 1999, Wingerchuk propose dei criteri per la diagnosi di NMO, fondati su tre requisiti assoluti: neurite ottica, mielite acuta, assenza di sintomi che coinvolgono altre aree del SNC. Per migliorare la specificità di tali criteri, era richiesta la presenza di almeno uno dei tre criteri maggiori di supporto: 1) RM dell'encefalo, all'esordio della malattia, normale o, comunque, non soddisfacente i criteri radiologici della SM, 2) RM del midollo spinale che dimostra lesioni che si estendono per 3 o più segmenti vertebrali; 3) Liquor contenente almeno 50 GB/mmc o almeno 5 neutrofili/mmc. Alternativamente, era sufficiente la presenza di 3 criteri di supporto minori: neurite ottica bilaterale, grave perdita della vista post attacco, severa stanchezza (MRC>2) correlata all'attacco in almeno un arto.

Tuttavia, questi criteri presentano dei limiti. Innanzitutto, non includono pazienti con un decorso di malattia altrimenti compatibile con la NMO, ma i cui sintomi e/o segni neurologici coinvolgono aree del SNC al di fuori dei nervi ottici e del midollo spinale o la cui RM dell'encefalo rivela lesioni che possono soddisfare i criteri radiologici della SM [34]. Dall'altra parte, pazienti affetti da SM con neurite ottica e un attacco di mielite parziale possono avere una RM encefalo inizialmente negativa, soddisfacendo i criteri della NMO, almeno

nelle fasi iniziali della malattia [34].

Nonostante evidenze clinico-strumentali e immunopatologiche dimostrassero quanto la NMO fosse distinta dalla SM, mancava un gold-standard diagnostico: un biomarker specifico per la NMO avrebbe migliorato la certezza diagnostica e la definizione dello spettro di malattie della NMO. A tal uopo, l'anticorpo serico NMO-IgG si dimostrava essere un buon candidato, data l'elevata specificità per NMO (>90%) in pazienti con sindrome ottico-spinale, e l'assenza nei pazienti con SM. Nel 2006, quindi, Wingerchuk et al. revisionano i precedenti criteri del 1999. I due criteri necessari diventano la Mielite Acuta e la Neurite Ottica; mentre si richiede la presenza di almeno due dei seguenti criteri di supporto: 1) evidenza alle sequenze T2 della RM midollare di lesioni contigue per almeno tre segmenti vertebrali; 2) RM dell'encefalo negativa o non specifica per SM all'esordio; 3) positività serica per NMO-IgG [36].

Tale combinazione di elementi diagnostici presenta una sensibilità del 99% e una specificità del 90%, nel differenziare la NMO dalla SM Ottico-Spinale. Nel 2007, Saiz et al. confermano, col loro studio, che l'NMO-IgG è un anticorpo altamente specifico di NMO e di forme limitate di malattia, e confermano l'utilizzo dei nuovi criteri dopo applicazione in pazienti di altri paesi e di differente provenienza razziale [35].

Trattamento

Il più comune trattamento iniziale degli attacchi acuti di neurite ottica o mielite è rappresentato dall'infusione

endovena di corticosteroidi ad alte dosi, IVMP 1000 mg per 5-7 giorni. Pazienti che non rispondono prontamente al trattamento corticosteriideo, possono beneficiare della plasmaferesi, da 1.0 a 1.5 litri di plasma da aferesi, per un periodo di 2 settimane [37]. Il precoce trattamento con plasmaferesi è raccomandato, inoltre, in pazienti con neuromielite ottica caratterizzata da grave mielite cervicale, i quali sono, pertanto, ad alto rischio di insufficienza respiratoria. Beneficiano della plasmaferesi anche pazienti con perdita acuta e grave della vista, che hanno una neurite ottica refrattaria al trattamento con corticosteroidi [1,38-39]. Non ci sono trials terapeutici controllati che abbiano studiato specificatamente la NMO [40]. Fino a poco tempo fa, la maggior parte dei pazienti con NMO venivano considerati come SM gravemente progressiva e, quindi, trattati con terapie immunomodulanti, che erano approvate per ridurre la frequenza delle recidive nella SM (interferone e glatimacer acetato). Tuttavia, le osservazioni cliniche non supportano l'efficacia di questi farmaci per il trattamento della NMO [40-42].

La strategia terapeutica generalmente accettata per ridurre le recidive della NMO è la terapia immunosoppressiva di mantenimento [40]. I risultati di piccoli studi osservazionali suggeriscono che l'Azatioprina (2.5-3 mg/Kg/die) in combinazione con prednisone orale (ca 1.0 mg/Kg/die) riduce la frequenza degli attacchi. Risultati di studi osservazionali condotti su 1-8 pazienti suggerisce che mitoxantrone [43], immunoglobuline en-

dovena [44], e rituximab [45] possono indurre remissione clinica della NMO in pazienti che sono vergini per trattamento o che continuano a recidivare nonostante altri tentativi di terapia immunosoppressiva. Per quanto riguarda il Rituximab, esso è un anticorpo monoclonale chimerico (murino/umano) rivolto contro il CD-20, per cui elimina le cellule pre-B e i linfociti B maturi. Serie di casi in aperto prospettici (n=8), caratterizzati da 4 infusioni settimanali e.v. di 375 mg/mq di rituximab, hanno dimostrato che 7 su 8 pazienti avevano interrotto la malattia nonostante la precedente immunoterapia, e che 6 su 8 pazienti permanevano liberi da recidive per 6-18 mesi dopo la terapia con Rituximab [45].

Conclusioni

La NMO è un disordine omogeneo che può essere identificato all'interno del grande gruppo delle malattie demielinizzanti del SNC, tramite una combinazione di caratteristiche cliniche, neuroradiologiche, sierologiche e patologiche [46]. L'utilizzo di queste caratteristiche per distinguere la NMO dalla SM ha importantissime implicazioni nella pratica clinica ed è importante per preservare la validità dei trials terapeutici per la SM, non arruolando pazienti con NMO. Sono stati recentemente dimostrati il ruolo effettore delle NMO-IgG nella patogenesi delle lesioni tipiche della NMO e la sintesi intratecale di tali anticorpi, nelle fasi precoci della malattia. Possiamo concludere affermando che l'AQP4 è adesso il primo bersaglio antigenico dimostrato nelle malattie demielinizzanti dell'uomo. Rimane ancora da chiarire qual

è il *primum movens* dell'attivazione del sistema immunitario contro questo specifico antigene self (autoimmunità), il ruolo delle cellule T-effettrici nella determinazione o amplificazione del processo patologico, la specifica localizzazione delle lesioni della NMO (nervi ottici e midollo spinale, aree periependimali nell'encefalo) nonostante la presenza dell'AQP4 in altre sedi (ad es. reni) e il perché di una quota di pazienti sieronegativi per NMO-IgG. Ci sono altri antigeni contro cui si sviluppa l'autoimmunità? Le tecniche di dosaggio delle Ig non sono altamente sensibili? Ci sono specifici epitopi dell'AQP4 ancora da sequenziare? O l'entourage fornito dai nervi ottici e dal midollo spinale è determinante nello sviluppo della patogenesi immunomediata di tale gruppo di malattie demielinizzanti?

Bibliografia

1. Wingerchuk et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999
2. Wingerchuk et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006
3. Lennon V et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin 4 water channel. *J Exp Med* 2005
4. Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2003
5. O'Riordan et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996
6. Wingerchuk. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurol* 2003
7. Misu T et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005
8. Pittock SJ et al. Mechanical ventilation and tracheostomy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004
9. De Seze J et al. Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci* 2002

10. Pittock SJ, Lennon et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006
11. Papais-Alvarenga et al., Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *JNNP* 2002
12. Bergamaschi R et al. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult Scler* 2004
13. Ghezzi A et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol* 2004
14. Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005
15. Davis R et al. Neuromyelitis optica in childhood: case report with sequential MRI findings. *J Child Neurol* 1996
16. Barbieri F, Buscaino GA. Neuromyelitis optica in the elderly. *Acta Neurol* 1989; 11: 247–51.
17. Cabre et al., MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology* 2001
18. Vernant et al. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome. *Neurol* 1997
19. Fukazawa et al. Both the HLA-CPB1 and -DRB1 alleles correlate with risk for multiple sclerosis in Japanese: clinical phenotypes and gender as important factors. *Tissue Antigen* 2000
20. Lau KK et al. Epidemiological study of multiple sclerosis in Hong Kong Chinese: questionnaire survey. *Hong Kong Med J* 2002
21. Das A, Puwanendran K. A retrospective review of patients with clinically definite multiple sclerosis. *Ann Acad Med Singapore* 1998
22. Chopra JS et al. Multiple sclerosis in North-West India. *Acta Neurol Scand* 1980
23. Brum DG et al. HLA-DRB association in neuromyelitis optica is different from that observed in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009
24. Lucchinetti et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002
25. Mandler et al. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993
26. Lennon et al. IgG marker of optic-spinal MS binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005
27. Amiry-Moghaddam M et al. An alpha-syntrophin-dependent pool of AQP4 in astroglial end-feet confers bidirectional water flow between blood and brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003
28. Nicchia et al. The role of aquaporin-4 in blood-brain barrier development and integrity: studies in animal and cell culture models. *Neuroscience* 2004

29. Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, et al. Pattern specific loss of aquaporin 4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007
30. Misu T et al. Loss of aquaporin 4 in lesions in neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007
31. Hinson et al. Aquaporin-4 binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med* 2008
32. Bennet JL et al. Intrathecal Pathogenic Anti-Aquaporin-4 Antibodies in Early Neuromyelitis Optica. *Ann Neurol* 2009
33. Bradl M. et al. Neuromyelitis optica: Pathogenicity of Patient Immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol* 2009
34. Wingerchuk et al. Revised diagnostic criteria for NMO. *Neurology* 2006
35. Saiz et al. Revised diagnostic criteria for NMO. Application in a series of suspected patient. *J Neurol* 2007
36. Lennon et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004
37. Weinshenker et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999
38. Watanabe et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007
39. Keegan et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002
40. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2005
41. Papeix C et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007
42. Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci* 2007
43. Weinstock-Guttman B et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* 2006
44. Bakker J, Metz L. Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gammaglobulin (IVIg). *Can J Neurol Sci* 2004
45. Cree BA et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005
46. Kerr DA. The lumping and splitting of inflammatory CNS diseases. *Neurology* 2006

