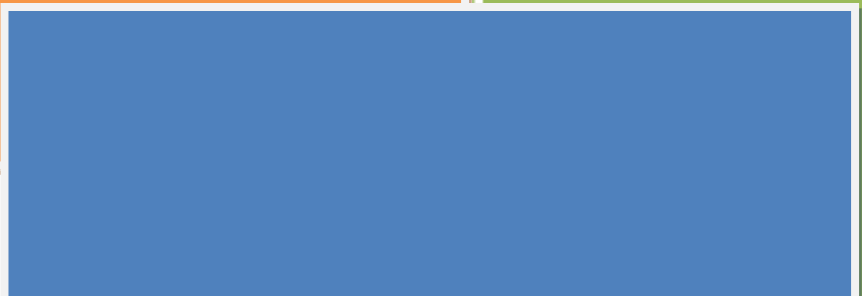
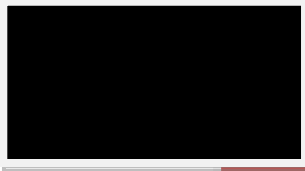


Esclerose Múltipla: Diagnóstico Diferencial com Neuromielite Óptica





Esclerose Múltipla: Diagnóstico Diferencial com Neuromielite Óptica

*Autoria: Associação Brasileira de Neurologia
Colégio Brasileiro de Radiologia
Sociedade Brasileira Neurofisiologia Clínica
Conselho Brasileiro de Oftalmologia*

Elaboração Final: 18 de novembro de 2013

Participantes: Lana-Peixoto MA, Machado SN, da
Rocha AJ, Nunes KF, Monteiro ML, Andrada NC

Diagramação: Ana Paula Trevisan

*O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico.
As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, Responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

Descrição do método de coleta de evidência:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais "Paciente", "Intervenção", "Controle", "*Outcome*"). Foram utilizados como descritores: Neuromyelitis Optica, Myelitis, Transverse; Optic Neuritis, Devic's syndrome, Devic Disease, Visual Acuity, Vision Test Multiple Sclerosis, diagnosis differential, Recurrence, prevention & control, Disease-Free Survival; Biological Markers, Autoantibodies, Immunoglobulin G, Aquaporin 4, Aquaporins, AQP4 protein, human; Multiprotein Complexes, Signs and Symptoms, physiopathology, Severity of Illness Index, therapeutic use, drug therapy, Administration, Oral; Infusion Intravenous, Administration & dosage*, Steroids, Glucocorticoids, Adrenal Cortex Hormones, Adrenocorticotropic Hormone (ACTH), Anti-Inflammatory Agents, Prednisone, Prednisolone, Methylprednisolone, Pulse Therapy, Drug; Immunoglobulins, Intravenous; Immunosuppressive Agents; Immunosuppression, Immunotherapy, Immunologic Factors, interferon, interferon-beta, recombinant proteins, Blood Component Removal*, Plasmapheresis OR Plasma Exchange OR double

filtration plasmapheresis, Azathioprine, Mycophenolic, Mitoxantrone, Antibodies, Monoclonal; Rituximab, child, child, preschool; adolescent, young adult. Estes descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto em cada tópico das perguntas P.I.C.O. Após análise desse material, foram selecionados os artigos relativos às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz.

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo:

Oferecer aos profissionais de saúde ferramentas para realizar diagnóstico diferencial entre neuromielite óptica e esclerose múltipla além de abordar suas modalidades terapêuticas.

Conflito de interesse:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 9.

Introdução

Neuromielite óptica (NMO) é uma doença inflamatória imunomediada do sistema nervoso central que envolve predominantemente os nervos ópticos e a medula espinal. Nos pacientes com NMO o canal de água astrocitário aquaporina 4 é atacado por anticorpo denominado *IgG-NMO* (anticorpo anti-aquaporina 4), que se tornou marcador diagnóstico da doença por sua moderada a alta sensibilidade e alta especificidade¹(D). O *IgG-NMO* distingue a NMO da esclerose múltipla.

Muitos pacientes apresentam apenas um dos eventos índices da NMO (ou neurite óptica recorrente - ou bilateral simultânea - ou mielite transversa longitudinalmente extensa, isoladamente ou associados a lesões cerebrais típicas de NMO, ou a doenças autoimunes sistêmicas, ou à seropositividade do *IgG-NMO*). Estes casos são considerados como parte do espectro da neuromielite óptica.

Pacientes com neurite óptica recorrente ou com mielite transversa longitudinalmente extensa (estendendo por três ou mais segmentos vertebrais) e soropositivos para *IgG-NMO* são considerados

como portadores de forma limitada de NMO ou participantes do espectro das manifestações fenotípicas da NMO^{2,3}(B).

Como a gravidade da NMO está diretamente relacionada aos efeitos destrutivos da inflamação ocasionando destruição tecidual do sistema nervoso a estratégia do tratamento se concentra em abortar imediatamente a inflamação e prevenir as recorrências dos ataques de neurite óptica e de mielite.

Dados sobre o tratamento da neuromielite óptica são raros na literatura internacional e ensaios terapêuticos controlados e randomizados ainda não foram conduzidos. A dificuldade de realização destes ensaios terapêuticos controlados está não apenas na raridade da doença, mas também em sua gravidade e na necessidade de instituir terapêutica imediata devido ao grande risco de incapacidade neurológica irreversível ou morte. Na falta destes ensaios controlados e randomizados, a informação sobre o tratamento da doença se fundamenta em séries de casos e opiniões de expertos, como segue abaixo.

1. Como diagnosticar a neuromielite óptica?

Há necessidade de diferenciar esclerose múltipla (EM) de NMO. A esclerose múltipla ocasiona incapacidade neurológica por processo degenerativo predominantemente relacionado ao tempo de doença⁴(B), enquanto que na NMO a incapacidade se relaciona diretamente com os ataques inflamatórios da doença, podendo ocorrer, portanto de modo muito precoce se os ataques forem repetidos. Assim, cinco anos após o início da NMO 50% dos pacientes já estão na cadeira de rodas e 62% estão funcionalmente cegos⁵(B).

O diagnóstico da NMO obedece a critérios aceitos pela comunidade científica internacional: presença ou história de neurite óptica e de mielite, e dois de três critérios de apoio (1) lesão medular à Ressonância Magnética (RM) estendendo por ≥ 3 segmentos vertebrais; (2) lesões cerebrais à RM que não preenchem critérios para esclerose múltipla; (3) soropositividade para IgG-NMO⁶(B). Ter soropositividade para IgG-NMO aumenta a probabilidade de recorrências de NMO, aumentando a possibilidade de complicações^{3,7}(B).

Avaliando a sensibilidade e especificidade do critério aceito para diagnóstico da NMO há sensibilidade 99%, especificidade de 90%, valor

preditivo positivo de 90% e valor preditivo negativo de 99%. Isto fornece uma razão de verossimilhança de $RV+=9,90$ (IC 95% 5,50-17,83), aumentando a probabilidade de doença de 1% (prevalência da NMO) para 9% diante de pelo menos dois dos três critérios alterados⁶(B). Avaliando somente a dosagem da IgG-NMO há sensibilidade de 30-47%, especificidade de 95-100%, fornecendo razão de verossimilhança $RV+=6,0$ (IC 95% 2,43-14,84), aumentando a probabilidade de doença de 1% para 6%⁸(B). A associação de dois dos três critérios clínicos alterados com presença de IgG-NMO permite aumentar a certeza diagnóstica para 37% dos casos.

Mais recentemente outro marcador está sendo utilizado para diagnosticar NMO: o anticorpo anti aquaporina-4 (AQP4-anticorpos). Aquaporina-4 está relacionada com o canal de água mais abundante do Sistema Nervoso Central (SNC) e é o antígeno alvo do processo inflamatório auto imune da NMO; portanto há correlação dos níveis séricos dos anticorpos AQP4-Ab (AQP4-anticorpos) com o curso clínico da doença⁹(B). AQP4-anticorpos apresenta sensibilidade de 91% (79-100%), especificidade de 99% (91-100%), fornecendo $RV+=91,00$ (IC 95% 12,93-640,35), aumentando a probabilidade de doença de 1% para 48%¹⁰(B). A

associação de dois dos três critérios clínicos alterados com presença de AQP4-anticorpos permite aumentar a certeza diagnóstica para 90% dos casos.

Recomendação

Há necessidade de diferenciar neuromielite óptica (NMO) de esclerose múltipla, pois há diferenças de tratamento e prognóstico das doenças. O diagnóstico diferencial é feito por critérios aceitos pela comunidade internacional, que apresenta RV+ de 9,90⁶(B), destacando-se a importância da dosagem de AQP4-anticorpos, que sozinho já tem RV+=91¹⁰(B) e a dosagem do anticorpo IgG-NMO, que sozinho apresenta RV+ de 6⁸(B). Associação dos critérios clínicos alterados com presença de AQP4-anticorpos aumenta a certeza diagnóstica de neuromielite óptica para 90% dos casos, enquanto que a presença de critérios clínicos alterados associados ao anticorpo IgG-NMO dá certeza diagnóstica em 37% dos casos.

2. Como tratar os ataques agudos de neuromielite óptica?

Os ataques agudos de NMO, sejam eles eventos índices ou suas recorrências, devem ser inicialmente tratados com metilprednisolona endovenosa na

dose de 1 gr/dia por 3 a 5 dias¹¹(B)¹²(D). Prednisona oral, sem tratamento prévio com metilprednisolona aumenta o risco de recorrência de NMO e deve ser evitada¹²(D). O tratamento com metilprednisolona endovenosa acelera a recuperação visual, mas não modifica o prognóstico visual de longo prazo¹¹(B). A terapia imunossupressora permite transformar anticorpo IG-NMO positivo em negativo, portanto pode ser utilizado como marcador biológico para avaliação terapêutica¹³(B).

Nos casos não responsivos, plasmaférese¹⁴(A)¹⁵(B) ou imunoglobulina humana endovenosa poderão ser utilizados¹⁶(C).

Na maioria dos casos a resposta terapêutica com plasmaférese ocorre entre a 8-19 sessão de plasmaférese combinada ao tratamento imunossupressor. Há melhora em 42% dos pacientes com doença desmielizante do sistema nervoso¹⁴(A). Estudos subsequentes demonstraram melhora acima de 60% e 50% em duas outras séries de pacientes com NMO refratários a corticoterapia¹⁵(B)¹⁷(C).

A ideia que imunoglobulina humana endovenosa poderia tratar NMO estava fundamentada na patogênese humoral da doença.

Séries de casos iniciais com o uso da Ig IV foram positivos¹⁶(C), mas estes benefícios não foram confirmados após¹⁸(A). A imunoglobulina endovenosa utilizada na dose de 0,4 gr/Kg de peso corporal em 4 doses (1º dia, 2º dia, 30 dias e 60 dias) não melhora da função visual após a NMO, não preserva o nervo óptico, não melhora potenciais evocados visuais ou evoluções nas ressonâncias, portanto não tem indicação de uso para tratamento agudo de NMO¹⁸(A).

Recomendação

Neuromielite óptica aguda deve ser tratada com metilprednisolona endovenosa na dose de 1 mg/d por 3-5 dias, que permite acelerar a recuperação visual, mas não modifica o prognóstico visual de longo prazo¹¹(B). Nos casos não responsivos pode-se associar o tratamento com plasmaférese¹⁴(A). Até o momento, não há benefício com uso de imunoglobulina endovenosa no tratamento agudo de NMO¹⁸(A).

3. Quais tratamentos permitem prevenção de novas recorrências da nmo, com profilaxia da incapacidade neurológica?

Aquaporina-4 está relacionada com o canal de água mais abundante do Sistema Nervoso Central (SNC) e é o antígeno alvo do processo inflamatório auto imune da NMO; portanto há correlação dos níveis séricos dos anticorpos AQP4-Ab (AQP4-anticorpos) com o curso clínico da doença. O tratamento com imunossuppressores, como azatioprina, ciclofostamida e rituximabe, permite redução dos níveis destes anticorpos com média de 8% por semana tratada, levando a menor taxa de recaídas⁹(B). Ao avaliar o curso clínico de pequena população com seguimento médio de mais de 5 anos (33-144 meses) as menores taxas de recaídas após o tratamento foram conseguidas com a associação de azatioprina com prednisolona, passando de 3,32 recaídas por ano para 0,26 recaídas por ano e com a ciclofosfamida, passando de 2,82 recaídas por ano para 0,23 recaídas por ano¹⁹(B). Este trabalho não avaliou o uso de micofenolato mofetil, pois na época de sua realização esta alternativa terapêutica ainda não estava disponível.

Azatioprina¹⁹(B), corticosteroides²⁰(B),
mitoxantrone²¹(C) e mais recentemente

rituximabe²²(C)^{23,24}(B) ou micofenolato mofetil²⁵(B)²⁶(C) tem sido usadas em séries de pacientes que já tiveram NMO, com a intenção de prevenção de novas recorrências ou profilaxia de incapacidade neurológica.

Azatioprina, na dose de 2-3 mg/kg/dia e prednisolona na dose de 1 mg/kg/dia por dois meses seguidos de doses gradativamente reduzidas até 10 mg/dia tem se mostrado úteis na prevenção de recorrências de ataques de NMO^{19,20}(B). Os efeitos adversos da azatioprina como toxicidade hepática, supressão da medula óssea e oncogenicidade necessitam ser investigados quando a medicação é usada por longos períodos. Estudo retrospectivo nacional de 36 pacientes portadores de NMO comparou o tratamento com azatioprina como monoterapia ou associada à corticoides com os outros tratamentos (corticoide como monoterapia, ciclofosfamida, metotrexate, interferon-beta e imunoglobulina). Azatioprina ou azatioprina com corticoide são alternativas terapêuticas com melhores benefícios, pois permitem redução de recaídas, passando de $5 \pm 2,9$ /ano para $1 \pm 1,8$ /ano, com melhora mensurada por meio da escala *Expanded Disability Status Scale* EDSS, pois outros tratamentos tem aumento médio de $2,3 \pm 2,8$; enquanto que vários pacientes têm

diminuição do EDSS, apesar da média demonstrar aumento médio de $0,04 \pm 1,6^{27}$ (**B**).

Os corticosteroides isoladamente, podem ser uma alternativa em casos de efeitos adversos da azatioprina, podendo ser empregados em doses de manutenção de 10 mg/dia. Doses maiores que a produção endógena diária de glicocorticoide, que equivale a 5-7.5 mg de prednisolona são necessárias para evitar os ataques. A taxa média de recorrência sem uso de corticoide é de 1,48 (IC 95% 0,65-5,54), enquanto que com o corticoide a média abaixou para 0,49 (IC 95% 1-1,31)²⁰(**B**).

Ciclofosfamida faz parte do arsenal terapêutico para prevenção de novas recorrências de NMO²⁸(**B**)^{29,30}(**C**). Pacientes que necessitaram realizar MP e plasmaferese na fase aguda da NMO poderão ser tratados para evitar recaídas com tratamento via oral por meio da associação de azatioprina com corticoide, predinisona oral ou ciclofosfamida²⁹(**C**). O uso de altas doses de ciclofosfamida permite aumentar o tempo entre as recaídas, diminuiu o número das crises (77% dos casos) e pode manter o exame neurológico normal sem progressão da doença num seguimento de até 3,5 anos (17% dos casos)²⁸(**B**). Deve ser administrada em ambiente hospitalar, na dose de 200 mg/kg

dividida em 4 doses de 50 mg/kg. Antes da administração necessita de hidratação endovenosa, uso de bicarbonato de sódio e alopurinol. Durante a infusão pode necessitar de antiemético, diamox e/ou lasix²⁸(B).

O micofenolato mofetil é um éster do ácido micofenólico que age como inibidor reversível da desidrogenase monofosfato da inosina, envolvida na síntese de nucleotídeo da guanosina, da qual os linfócitos B e T dependem para sua proliferação. Ele também exerce efeito inibitório sobre a síntese de anticorpos e tem sido usada no tratamento de inúmeras outras doenças autoimunes. Deve ser usado via oral, na dose média de 2000 mg/d (variando de 750 -3000 mg/d); tem boa tolerância e 25% dos pacientes apresentam efeitos adversos, geralmente leucopenia reversível com a interrupção do mesmo. Pacientes previamente tratados, na maioria das vezes com azatioprina, recebem micofenolato mofetil por 28 meses (variando de 18-89 meses) e apresentam melhora da taxa de recorrências em 79% dos casos e estabilização ou redução da incapacidade em 91% dos pacientes, com um óbito no seguimento²⁵(B)²⁶(C) O tratamento com micofenolato mofetil foi associado a corticoides em 37,5% das vezes e permite reduzir o risco

absoluto com RRA=29,2% (IC 95% 6,9-51,5%), com NNT=3 (IC 95% 2-14)²⁶(C).

Rituximabe é um anticorpo monoclonal contralinfócitos B CD20 que parece ser útil na profilaxia de recorrências da NMO em mais de 54% dos casos²²(C), sendo utilizado na dose de duas doses de 1000 mg 2 vezes por semana durante 3 meses, com reforço no 6º e 12º meses^{23,24}(B). O benefício conhecido até o momento, em pequena população, aconteceu por acaso e não tem significância estatística, pois apresenta redução do risco absoluto de RRA= 8,9% (IC95% -25,2 +43%), com NNT=11 (2 até infinito)²²(C). Médicos devem estar atentos à possibilidade de seus efeitos colaterais, tais como reações durante a infusão e complicações devido a infecções, que podem levar a sepses, insuficiência respiratória que pode necessitar de ventilação mecânica e descompensação de diabetes mellitus^{23,24}(B). Além disto, alguns pacientes podem se tornar refratários à sua ação terapêutica³¹(C). Até o momento o rituximabe é reservado para os pacientes com quadros mais graves ou que não respondem satisfatoriamente a outros regimes terapêuticos, pois nunca foi testado como medicação única e inicial. O uso de rituximabe apresentou duas mortes no seguimento, uma por colite *C difficile* e outra por sepses de foco não

determinado, em paciente que previamente fez uso de mitoxantrona²⁴(**B**). A segurança de longo prazo ainda não está definida, nem para adultos quanto mais para crianças³²(**C**), havendo descrições de aparecimento de doenças inflamatórias e neoplasias em pacientes tratados com rituximabe³³(**B**)³⁴(**D**); com necessidade de avaliação cuidadosa diante da possibilidade de retratamento com rituximabe³³(**B**). A taxa de recaída com o uso de rituximabe passou de 2,3/ano para 0,51/ano; sendo observado que todos os pacientes em tratamento mantiveram pelo menos uma recaída por ano em uso da medicação⁹(**B**).

A mitoxantrona poderia ser útil no tratamento das recorrências dos ataques de NMO²⁵(**B**)²⁶(**C**); no entanto a cardiotoxicidade, os efeitos oncogênicos e a limitação do tratamento a dois anos são importantes restrições para sua escolha como agente terapêutico nesta doença²⁵(**B**). Além disto, foi o único tratamento que demonstrou aumento do número de recaídas no seguimento maior de 5 anos, passando de 1,9 recaídas/ano para 2,6 recaídas/ano⁹(**B**).

O uso de interferon beta aumentou a taxa de recaídas de NMO, passando de 1,16/ano para

2,13/ano, sendo contraindicado seu uso⁹(**B**). Em população japonesa, 3 pacientes usaram interferon beta por dois anos, associado a azatioprina com prednisolona, somente prednisolona e outro em uso de prednisolona e plasmaferese. Nesta pequena população houve melhora na taxa de recaídas, porém todos eles tinham como características a ausência de anticorpos AQP4-Ab, que como já foi descrito, a sua presença está relacionado com evolução da doença³⁵(**C**).

Recomendação

Há benefício de um paciente de cada três tratados com o micofenolato por 28 meses associado ou não a corticoides para prevenção de novas recorrências ou profilaxia da incapacidade neurológica²⁶(**C**). Se a prevenção de recorrências de NMO é feita por micofenolato mofetil há redução da taxa de recorrência para 0,09/ano (variando de 0-0,15)²⁵(**B**)²⁶(**C**) com uso de azatioprina associada ao corticoide esta taxa de recorrência fica em 0,26/ano¹⁹(**B**) e o uso de azatioprina isolada ou associada ao corticoide tem taxa de recorrência de $1 \pm 1,8$ /ano em população brasileira²⁷(**B**). Se o tratamento for feito somente com corticoide a taxa de recorrência mantem-se em 0,49/ano (variando de 1-1,31)²⁰(**B**). A ciclofosfamida faz parte do arsenal terapêutico para prevenir novas recorrências de

NMO²⁸(B). Cuidado especial deve ser feito no seguimento dos usuários de azatioprina, por causa dos efeitos adversos. Ainda não está estabelecido o benefício do uso de rituximabe em pacientes com NMO^{22,31,32}(C) e o seu uso é reservado somente para pacientes graves que não responderam satisfatoriamente aos regimes terapêuticos habituais. Mitoxantrona deve ser evitada, pois aumenta do número de recaídas no seguimento maior de 5 anos, passando de 1,9 recaídas/ano para 2,6 recaídas/ano⁹(B).

4. Qual é o prognóstico da neuromielite óptica?

Diferentemente da EM, onde há predominância de sexo feminino, a neuromielite óptica (NMO) tem relação semelhante entre homens e mulheres (9:8). Idade média de início do quadro é de 30,9 anos, sendo doença rara, com incidência estimada de 0,20/100.000 habitantes (IC 95%0,05-0,35) e prevalência estimada de 0,52/100.000 habitantes (IC 95% 0,39-0,67)³⁶(B). Apesar de rara, a dor na NMO é mais freqüente que na EM (83,8% versus 47,1% dos casos), mais grave e pode envolver tanto o tronco quanto os membros inferiores por associação a mielite transversal, levando a interferir na qualidade

de vida dos portadores, necessitando ser diagnosticada e tratada adequadamente³⁷(**B**).

Apesar do episódio da NMO ser monofocal, a evolução difere entre os pacientes considerados de alto risco ou baixo risco. São considerados de alto risco com pior prognóstico os pacientes que apresentam o quadro clínico associado à presença dos anticorpos NMO-IgG³⁸(**D**). Num seguimento de quase 5 anos 25% dos pacientes com NMO foram considerados de alto risco e tiveram duas evoluções: quadro extenso de mielite (não monofocal) ou a neurite monofocal propriamente dita. Há predominância de quadros de alto risco entre os homens, com início do quadro mais tardio, com idade média de 42,8 anos (12,4-70 anos). A taxa de mortalidade na população de alto risco é de 2,5%³⁹(**B**).

Recomendação

É necessário fazer distinção entre EM e NMO, pois a evolução e prognóstico das patologias são distintos^{36,37}(**B**). Apesar de ser rara a NMO apresenta quadro clínico mais grave e intenso, com alta taxa de mortalidade em 5 anos³⁹(**B**).

CONFLITO DE INTERESSE

Lana-Peixoto MA: Recebeu honorários por apresentação em palestras, atividades educacionais e participação em consultorias patrocinadas pelas empresas Merck Serono, Teva, Biogen Idec e Novartis.

Rocha AJ: Recebeu honorários por participação em conferências e organização de eventos educacionais patrocinados pelas empresas Bayer, Biogen-Idec e Merck-Serono.

Machado SN: Recebeu honorários por ministrar aulas patrocinadas pelas empresas Bayer Schering, Merck Serono e Teva; Recebeu honorários por participação em pesquisa patrocinada pelas empresas Bayer Schering e Teva.

Referências

1. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-7.
2. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008;70:2197-200.
3. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006;59:566-9.
4. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V, UBCMS Clinic Neurologists. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1368-74.
5. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-14.
6. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-9.

7. Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, Tavolato B, Giometto B, Graus F, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO). Application in a series of suspected patients. *J Neurol* 2007;254:1233-7.
9. Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, De Feo D, Privitera D, Marnetto F, et al. Antiaquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica patients. *Mult Scler* 2009;15:1153-63.
10. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008;131(Pt 11):3072-80.
11. Balcer LJ, Galetta SL. Treatment of acute demyelinating optic neuritis. *Semin Ophthalmol* 2002;17:4-10.
12. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007;130(Pt 5):1235-43.
13. Kapoor R, Miller DH, Jones SJ, Plant GT, Brusa A, Gass A, et al. Effects of intravenous methylprednisolone on outcome in MRI-based prognostic subgroups in acute optic neuritis. *Neurology* 1998;50:230-7.

14. Weinstock-Guttman B, Miller C, Yeh E, Stosic M, Umhauer M, Batra N, et al. Neuromyelitis optica immunoglobulins as a marker of disease activity and response to therapy in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2008;14:1061-7.
15. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized Trial of plasma Exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878-86.
16. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma Exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58:153-6.
17. Bakker J, Metz L. Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gammaglobulin (IVIg). *Can J Neurol Sci* 2004;31:265-7.
18. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Therapeutic efficacy of plasma Exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;13:128-32.
19. Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, Lauritzen M, Bang P, Mørup A, et al. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin

- treatment in acute optic neuritis. *Neurology* 2005;64:804-10.
20. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998;51:1219-20.
 21. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler* 2007;13:968-74.
 22. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, Napoli SQ, Sharma J, Feichter J, et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* 2006;63:957-63.
 23. Bompreszi R, Postevka E, Campagnolo D, Vollmer TL. A review of cases of neuromyelitis optica. *Neurologist* 2011;17:98-104.
 24. Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005;64:1270-2.
 25. Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol*. 2008;65:1443-8.

26. Falcini F, Trapani S, Ricci L, Resti M, Simonini G, de Martino M. Sustained improvement of a girl affected with Devic's disease over 2 years of mycophenolate mofetil treatment. *Rheumatology* 2006;45:913-5.
27. Jacob A, Matiello M, Weinschenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil. Retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 2009;66:1128-33.
28. Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, Oliveira DM, Amorin de Souza N, Gabbai AA. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol* 2010;67:1131-6.
29. Schwartzman RJ, Simpkins N, Alexander GM, Reichenberger E, Ward K, Lindenberg N, et al. High-dose cyclophosphamide in the treatment of multiple sclerosis. *CNS Neurosci Ther* 2009 Summer;15:118-27.
30. Petelin Gadze Z, Hajnsek S, Basic S, Sporis D, Pavlisa G, Nankovic S. Patient with neuromyelitis optica and inflammatory demyelinating lesions comprising whole spinal cord from C2 level till conus: case report. *BMC Neurol* 2009;9:56.
31. Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in

- neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial* 2009;13:505-8.
31. Capobianco M, Malucchi S, di Sapio A, Gilli F, Sala A, Bottero R, et al. Variable responses to rituximab treatment in neuromyelitis optica (Devic's disease). *Neurol Sci* 2007;28:209-11.
 32. Mahmood NA, Silver K, Onel K, Ko M, Javed A. Efficacy and safety of rituximab in pediatric neuromyelitis optica. *J Child Neurol* 2011;26:244-7.
 33. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, Hemmer B, Gerdes LA, Havla J, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* 2011;76:1310-5.
 34. Cross AH, Waubant E. MS and the B cell controversy. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:231-8.
 35. Shimizu Y, Fujihara K, Kubo S, Takahashi T, Misu T, Nakashima I, et al. Therapeutic efficacy of interferon β -1b in Japanese patients with optic-spinal multiple sclerosis. *Tohoku J Exp Med* 2011;223:211-4.
 36. Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Lannuzel A, Bonnan M, Merle H, Olindo S, et al. Descriptive epidemiology of neuromyelitis optica in the Caribbean basin. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165:676-83.

37. Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology* 2011;77:652-8.
38. Benavente E, Paira S. Neuromyelitis Optica-AQP4: An Update. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:496-505.
39. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Blanc F, Vukusic S, Outteryck O, et al. High-risk syndrome for neuromyelitis optica: a descriptive and comparative study. *Mult Scler* 2011;17:720-4.