Diagnosticul şi managementul neuromielitei optice

J. Sellner [1] , M. Boggild[2] , M. Clanet[3] , R. Q. Hintzen[4] , Z. Illes[5], X. Montalban[6] , R.A. Du Pasquier[7], C. H. Polman[8] , P. Soelberg Sorensen[9] şi B. Hemmer[1]

[1]Klinikum rechts der Isar, Universitatea Tehnica din Munchen, Germania; [2]Centrul Walton de Neurologie si Neurochirurgie, Liverpool, Marea Britanie; [3]Spitalul Universitar Purpan, Toulouse, Franta; [4]Erasmus MC, Centrul Medical Universitar, Rotterdam, Olanda; [5]Universitatea din Pecs, Pecs, Ungaria, [6]Spitalul Universitar Val d'Hebron (HUVH), Barcelona, Spania; Spitalul Universitar Vaudois si Universitatea din Lausanne, Lausanne, Elvetia; [8]Centrul Medical Universitar VU, Centrul de SM, Amsterdam, Olanda; [9]Universitatea din Copenhaga şi Rigshospitalet, Copenhaga, Danemarca.

Obiective

Obiectivele sunt să ofere ghiduri bazate pe cunoştinţele clinice şi ştiinţifice actuale, pentru cel mai bun diagnostic şi management al neuromielitei optice la adult.

Introducere

Neuromielita optică (NMO, cunoscută de asemenea şi ca boala Devic) este o boală demielinizantă şi necrozantă, idiopatică, severă, mediată imun, care afectează în principal nervii optici şi măduva spinării. Cazuri de NMO au fost raportate pe toate continentele şi la toate rasele, dar variabilitatea etnică sugerează faptul că factorii genetici sunt relevanţi [1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. În Europa, prevalenţa NMO în rândul altor boli autoimune ale sistemului nervos central (SNC) este relativ scăzută comparativ cu cea a sclerozei multiple (SM). Totuşi, NMO reprezintă o proporţie importantă printre afecţiunile inflamatorii demielinizante ale SNC în rândul populaţiei non-Caucaziene, precum cea formată din Afro-Brazilieni (15%), Est Asiatici (până la 48%) şi Indieni (9%), cel mai probabil datorită prevalenţei divergentea SM [9, 11, 12, 13].

Asocierea între nevrita optică şi afectarea măduvei spinării a fost pentru prima dată descrisă de Sir Clifford Albutt în 1870 [14]. În 1894, Eugene Devic şi studentul său Fernand Gault au evaluat mai multe cazuri şi au propus o ipoteză legată de natura procesului patologic; aceştia au denumit sindromul 'neuro-mielită optică'sau 'mielită-neuroptică',şi au discutat despre relaţia cu SM [15, 16]. Totuşi, abia în 1990 studiile despre manifestările clinice şi histopatologice au schimbat conceptul şi locul NMO în spectrul din ce în ce mai larg al bolilor autoimune ale SNC.

Din punct de vedere istoric, diagnosticul NMO a fost limitat atât la un episod concomitent de NO bilaterală şi mielită, cât şi la cazuri la care exista un interval de timp între aceste evenimente. Mai recent, NMO a fost recunoscută ca o afecţiune autoimună recurentă a SNC cu manifestări clinice, neuroimagistice şi analize de laborator diferite de cele din SM. Prin urmare, imunoglobulina G asociată NMO (NMO-IgG, denumită şi anticorp aquaporina 4 atunci când se folosesc tehnici de detecţie antigen specifice), un autoanticorp care se leagă la nivelul canalelor de apă aquaporină 4 (AQP4), alături de criteriile de diagnostic realizează diferenţierea NMO de alte boli autoimune ale SNC [17]. Anticorpii NMO-IgG/AQP4 sunt de asemenea detectaţi în rândul afecţiunilor din spectrul NMO, care includ: 1) forme limitate în

spațiu, precum mielita transversă extensivă longitudinal (LETM) și nevrita optică izolată recurentă (RION)/nevrita optică bilaterală (BON) [18, 19] ; 2) NMO în contextul unor boli autoimune organ și non-organ specifice [20,21] ; 3) cazuri atipice cu manifestări clinice sau leziuni cerebrale subclinice; și 4)SM asiatică opticospinală (OSMS) [22].

Evoluția naturală a NMO în absența tratamentului este semnificativ mai severă decât cea a SM, cu dobândirea unor dizabilități reziduale în urma recăderilor inițiale la majoritatea pacienților. Astfel, NMO necesită recunoaștere cât mai precoce și strategii pentru tratamentul atacurilor acute și pentru modificarea evoluției bolii pe termen lung.Totuși, studiile referitoare la diagnostic și evaluarea tratamentului sunt insuficiente, iar majoritatea recomandărilor diagnostice și terapeutice reflectă consensul opiniilor individuale ale experților în domeniu.

Strategii de căutare și clasificarea recomandărilor

Dovezile pentru acest ghid au fost adunate prin căutarea articolelor originale, raportărilor de cazuri și meta-analizelor în bazele de date Medline și Cochrane, utilizând cuvinte cheie relevante, combinații și abrevieri. Perioada luată în considerare pentru articole eligibile a fost 1965-septembrie 2009, fiind incluse conform sugestiilor revizorilor și unele articole din afara perioadei menționate. Ghidurile de practică clinică au fost căutate în bazele de date ale Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS, www.efns.org / EFNS-Guideline-Papers.270.0.html), Academia Americană de Neurologie (AAN, www.aan.com/go/practice/guidelines), Colegiul American de Reumatologie (ACR, www.rheumatology.org/index.org), și Societatea Britanică de Reumatologie (www.rheumatology.org.uk).

Dovezile științifice pentru investigațiile diagnostice și tratamente au fost clasificate conform nivelelor de siguranță pre-menționate (Clasele I, II, III și IV) [23]. Recomandările au fost gradate conform importanței evidenței (Nivel A, B sau C), utilizând definițiile din ghidurile EFNS. Când nu au fost disponibile suficiente dovezi pentru recomandări de nivel A-C, am realizat o recomandare de bună practică dacă aceasta a fost agreată de toți membrii Grupului de lucru.

Grupul de lucru a fost inițiat de Comisia Științifică a EFNS pentru Scleroza Mutiplă/ Afecțiuni Demielinizante și a fost acreditatde Comitetul Științific al EFNS. JS și BH au scris prima schiță. Consensul s-a atins după trei runde în care au circulat chestionare și schite în rândul membrilor Grupului de lucru.

Rezultate

Strategii de diagnostic

Trăsături demografice și trăsăturispecifice bolii

Variațiile etnice în cadrul acestei boli sugerează că factorii genetici sunt importanți, fiind raportate doar cazuri rare familiale (Clasa IV) [24,25]. NMO afectează în principal alte rase decât cea albă și populații care au în structura genetică o minimă contribuție din partea europenilor (Clasa IV) [13, 26, 27, 28, 29]. În rândul unei cohorte de 850 pacienți cu afecțiuni demielinizante din nord-estul Toscanei, prevalența afecțiunilor din spectru NMO a fost de 1.5% (n=3), iar raportul SM:NMO a fost de 42.7:1 (Clasa IV) [30]. Neuroimagistica, autoanticorpii și caracteristicile imunopatologice similare ale NMO și SM asiatice

opticospinale susțin ipoteza conform căreia cea din urmă, sau un subgrup al acesteia , este identică cu NMO din Vest (Clasa IV) [9, 29, 31]. Totuși, SMopticospinală japoneză a fost asociată cu antigenul uman leucocitar (HLA) cu alelele Clasa II DPB*0501,a cărui prezență nu a putut fi confirmată în cohorta europeană cu NMO (Clasa III) [1,10, 32]. Mai mult decât atât, criteriile de diagnostic diferite pentru forma japoneză și cea europeană împiedică o comparație detaliată (Clasa IV) [22].

În NMO monofazică (fără recurențe, cu NO și LETM simultane sau apropiate[<30 de zile]) bărbații și femeile sunt afectați în mod egal, dar în cazul formei recurente careeste mai frecventă, sunt afectate predominant femeile (rația de 5-10:1) (Clasa IV) [2, 4, 7, 8, 29, 33, 34]. Vârsta de debut a NMO variază, aceasta se poate instala începand din copilărie până la maturitatea târzie, cu o vârstă medie de debutspre finalul celeide a treia decadă, incidenţa scăzând treptat după decada a cincea de viață [35, 36, 37, 38] (Clasa IV). În SM, 70% dintre manifestările clinice apar între vârsta de 20 și 40 de ani (cu o vârstă medie de debut în jurul celei de 30 de ani) [39].

Majoritatea pacienților suferă de o forma recurentă (80-90%), în timp ce evoluția monofazică (10-20%) și cea primar sau secundar progresivă sunt rare (Clasa IV) [2, 8, 40, 41]. Recăderile apar deobicei precoce, în salve și la intervale imprevizibile (Clasa IV) [8, 40]. În seriile clinicii Mayo, a doua recădere a apărut în primul an la 60 % dintre pacienti, în 3 ani la 90%, dar și la decade după evenimentele inițiale (Clasa IV) [8]. De asemenea, intr-un studiu despre NMO realizat pe populația cubaneză următoarea recădere s-a petrecut în medie la 15 luni (cu o variație între 1-158 luni) de la evenimentele inițiale (Clasa IV) [33]. În contrast, în rândul pacienților mexicani cu NMO urmăriți pentru mai mult de 3 ani, 82% (14/17 pacienți) au avut o evoluție monofazică (Clasa IV) [7].Factorii predictivi pentru o evoluție recurentă sunt reprezentați de un interval de timp mai lung între primele două episoade clinice, vârsta mai avansată la debut, sexul feminin și deficit motor mai puțin sever în cazul episoadelor de mielită santinelă. (Clasa IV) [40].

Nu există trăsături clinice specifice bolii. Manifestările clinice includ afectarea nervului optic, a măduvei spinării, sau ambele, dar și alte semne și simptome. Evoluția naturală a NMO este caracterizată de deteriorarea treptată a funcției motorii, senzitive, vizuale și a intestinului/vezicii urinare, aceasta rezultând din acumularea unor leziuni la nivelul sistemului nervos central legate de prezenţa atacurilor de boală, (Clasa IV) [8, 33, 40]. Atacurile severe de mielită sau NO ar trebuie să ridice suspiciunea de NMO. Majoritatea recăderilor se agravează în cursul a câtorva zile și apoi se ameliorează lent în săptămâni sau luni după ce deficitul maxim a fost atins (Clasa IV) [8]. La 30% dintre pacienții cu formă monofazică și 23% dintre cei cu NMO recurentă s-a raportat pezenţa unei afecțiuni virale în antecedente (Clasa IV) [8].

Concluzii

NMO este o entitate clinică diferită de SM, caracterizată prin faptul că apare în întreaga lume, cu variații etnice (comparativ cu SM) și este o afecțiune relativ rară în Europa. Mai frecvent, NMO evoluează ca o boală recurentă, care afectează predominant femeile.

Recomandări

Pentru diagnosticul NMO se recomandă a fi luate în considerare următoarele caracteristici ale bolii: evoluția predominantă a bolii se caracterizează prin atacuri severe recurente de mielită și/sau NO uni- sau bilaterală fără recuperare completă, iar prevalenţa este de 10 ori mai mare la femei decât la barbați. Vârsta de debut (sfârșitul celei de a treia decade) este cu aproximativ 10 ani mai târzie decât cea a debutului SM, dar NMO poate să apară de asemenea la copii și vârstnici.

Manifestări clinice

Nevrita optică

Pierderea vederii este în general mai severă în NMO decât în SM (Clasa IV) [42]. Apariția NO simultane bilaterale sau NO secvențială cu succesiune rapidă este mai sugestivă pentru NMO (Clasa IV) [40]. Alte trăsături clinice ale NO, inclusiv durerea, tipul de alterare a vederii, apariția unor fenomene vizuale pozitive precum fosfenele induse de mișcare și rezultatele examenului clinic nu diferă de atacurile de NO din SM (Clasa IV) [8]. Cecitatea la cel puțin unul dintre ochi apare la 60% dintre pacienții cu formă recurentă (cu o medie de urmărire de 16.9 ani) și la 22% dintre cei cu formă monofazică (cu o medie de urmărire de 7.7 ani) (Clasa IV) [8]. Examinarea oftalmoscopică poate sa fie normală sau să arate semne de NO, iar atrofia optică cu paloarea discului este tipic mai acentuată decât cea din SM. În plus, demielinizarea și necroza sunt observate predominant în centrul nervului și poate determina cavitație (Clasa IV) [43,44].

Testarea câmpului vizual relevă în mod caracteristic scotom central, deși alte modificări de câmp vizual, precum cecitatea pentru culori, hemianopsia bitemporală, scotomul paracentral și deficite de altitudine, sunt posibile. Examinările prin tomografie încoerență optică în NMO au raportat un strat de fibre retininene mai subțire decât cel din SM, indicând o leziune axonală mai extinsă (Clasa IV) [45, 46].

Mielita

Afectarea medulară este deobicei reprezentată de mielita transversă completă cu para- sau tetrapareză, cu nivel de sensibilitate aproape simetric și cu disfuncție sfincteriană (Clasa IV) [2,8, 34, 47]. În contrast, simptomele de afectare medulară din SM sunt mai ușoare și asimetrice, și sunt cauzate de mielită acută transversă parțială (Clasa IV) [48, 49]. Durerea radiculară, spasmele tonice paroxistice și semnul Lhermitte apar la o treime din cazurile recurente, dar sunt rare sau absente la pacienții cu NMO monofazică (Clasa IV) [8].Greața și singultusul intractabil au fost prezente la 8 din 47 de pacienți cu NMO recurentăfiind determinate de extensia leziunii la nivelul bulbului. (Clasa IV) [50]. Alte simptome datorate afectării trunchiului cerebral sunt voma, vertijul, surditatea, pareza facială, nevralgia trigeminală, diplopia, ptozapalpebrală și nistagmusul (Clasa IV) [8, 51, 52]. Din cauza afectării centrilor bulbari de control ai respirației poate să apară insuficiența respiratorie neurogenă și secundar moartea (Clasa IV) [8].

Alte manifestări

Afectarea SNC dincolo de cea a nervului optic și a măduvei spinării/trunchiului cerebral se poate observa la aproximativ 15% dintre pacienții cu NMO și include encefalopatie, disfuncție hipotalamică și tulburare cognitivă (Clasa IV) [8, 53, 54]. Cea din urmă este prezentă în NMO cu o frecvență similară celei raportate în SM (Clasa IV) [55]. Magna si colab. au raportat cinci cazuri de femei cu NMO-IgG seropozitivă (n=3 cu NMO, n=2 cu LETM recurentă) care au dezvoltat confuzie și alterarea stării de conștiență similar sindromuluide encefalopatie reversibilă posterioară (PRES) (Clasa IV) [53]. Distrucția mediată imun a funcției canalelor de apăAQP4 ar putea să joace un rol central în patogeneza PRES la acești pacienți. Endocrinopatiile asociate cu NMO includ amenoreea, galactoreea, diabetul insipid, hipotiroidismul și hiperfagia (Clasa IV) [56].

Prognostic

Episoadele acute de boală(tulburările acuității vizuale, disfuncțiile motorii, senzitive și sfincteriene) sunt mai severe în NMO monofazică decât în cea recurentă (Clasa IV) [40]. Atacurile repetate de NMO sunt principala cauză a acumulării deficitelor neurologice, pe când în SM dizabilitatea permanentă este o caracteristică esențială a progresiei secundare. Într-o cohortă braziliană, absența recuperării complete după evenimentele acute au prezis dizabilitățile ulterioare (Clasa IV) [4].

Antecedentele de alte afecțiuni autoimune, o frecvență mai mare a atacurilor în primii 2 ani de boală și o recuperare motorie mai bună după mielită ca eveniment acut de boala au fost asociate cu risc crescut de fatalitate la pacientii cu NMO recurentă (Clasa IV) [40]. În acest studiu (publicat în 2003), care ar fi putut să fi fost prejudiciat, să indice cazuri mai complicate și mai severe, 32% dintre pacienții cu NMO recurentă au decedat (cu o perioadă medie de urmărire de 60.2 luni), în timp ce la pacienții cu NMO monofazică nu s-a înregistrat niciun deces [40]. 24 din cei 96 (25%) pacienți ai unei cohorte din Indiile franceze de vest au decedat; factorii predictivi ai mortalității fiind frecvența ridicată a atacurilor în primul an de boală, cecitatea și prezența disfuncțiilor sfincteriene la debut (Clasa IV) [57]. Mortalitatea în rândul unei cohorte din Brazilia cu NMO recurentă a fost chiar mai mare de 50% (Clasa IV) [12], dar progresele realizate recent în înțelegerea bolii și managementul ei par să fi determinat scăderea ratelelor de deces.

Concluzii

O evoluție recurentă cu apariția rapidă a altor evenimente este frecventă. Episoadele izolate de NO/LETM sunt severe, iar dizabilitatea permanentă este mult mai dependentă de atacurile bolii în NMO decât în SM. O afectare a SNC, mai extinsă decât prezența leziunilor nervului optic și a măduvei spinării/trunchiului cerebral trebuie luată în considerare. NMO are un prognostic mai prost decât SM atât pe termen lung cât și scurt, iar insuficiența respiratorie neurogenă este cea mai frecventă cauză de deces. Factorii de prognostic trebuie să fie confirmați în studii prospective separate.

Recomandări

NO cu afectare severă a acuității vizuale și succesiune rapidă poate fi un indicator al NMO. Atrofia optică este mai pronunțată decât în SM și poate determina cavitație. Mielita transversă

completă este tipică pentru NMO, pe când sindroamele cu mielită transversă parţială indică mai de grabă SM. Extinderea leziunii medulare poate duce la simptome asociate afectării trunchiului cerebral şi complicaţii ameninţătoare de viaţă.

Imagistica

Nervul optic

Nu există studii care să evalueze diferențele între aspectul IRM al NO la NMO și SM. Secvențele STIR suprimă semnalul grăsimii, ceea ce reprezintă un avantaj pentru evaluarea nervului optic. Folosind secvențe STIR s-a raportat semnal de intensitate crescută în secventele T2-ponderate la nivelul nervului optic în 84% dintre cazurile cu NO acută și în 20% dintre cazuri în timpul remisiunii (Clasa IV) [58]. Afectarea barierei sânge-nerv conduce la captare de gadolinium în secvențele T1-spin echo. Captarea gadoliniumului reprezintă o informație cu sensibilitatea crescută în NO acută (94%) (Clasa IV) [59], este variabilă ca extensie și se poate extinde ocazional și la chiasma optică. Într-un studiu realizat în Cuba pe pacienți cu NMO cu evoluție lungă, captarea gadoliniumului a fost prezentă la 32.5% (Clasa III) [60].

Măduva spinării

Cele mai importante informaţii imagistice sugestive pentru diagnosticul de NMO sunt reprezentate de extensia leziunilor de la nivelul măduvei spinării pe lungimea a trei sau mai multe corpuri vertebrale (Clasa IV) [52]. Totuși, un aspect normal sau leziuni mici pot fi identificate foarte precoce pe parcursul recăderilor sau în stadiul de atrofie reziduală [52]. Leziunile sunt localizate predominant la nivelul măduvei toracale și cervicale, cu un pattern central la nivelul substanței cenușii, evidențiate ca hiperintensități în secvențele T2 axiale, care au correspondent în secvenţele T1 ca hipointensități (Clasa IV) [47,61]. Leziunile din segmentul cervical se pot extinde către măduva inferioară. În formele severe de boală se pot vedea leziuni extensive logitudinale similare unor cavități. Leziunile acute ale măduvei spinării au tendința să ocupe cea mai mare parte a secțiunii afectate și se asociază cu inflamație și captare de gadolinium (pot fi decelabile zile până la luni după recădere) (Clasa IV) [2,62,63]. Într-un studiu despre recăderile din LETM în NMO (n=11), captarea de gadolinium a dispărut la toți pacienţiicare au urmat tratament cu doze mari de metil-prednisolon, iar leziunile au dispărut aproape complet pe parcursul remisiunii (Clasa IV) [61].

În SM, dimpotrivă, leziuni ale măduvei spinări care să se intindă pe două sau mai multe segmente vertebrale sunt rar întâlnite [48]. Leziunile din SM cuprind deobicei segmente scurte, sunt asimetrice, şi adesea leziunile sunt situate la nivelul măduvei posterioare (Clasa IV) [49,64]. Un semn de tipul ‘ochiului de şarpe’ sau ‘ochiului de bufniță’este caracteristic ischemiei de arteră spinală și poate fi o descoperire tranzitorie în stadiile precoce de NMO (Clasa IV) [61].

Creierul

Un aspect IRMcerebral normal este inițial prezent la 55-84% dintre pacienții cu NMO, deși pot apărea leziuni ale substanței albe în cursul evoluției bolii (Clasa IV) [2,8,34]. Într-adevăr, leziuni cerebrale la examenul IRM pot fi detectate la examinări seriate la 84.8% dintre

pacienții cu NMO (Clasa IV) [4, 51, 65, 66, 67]. Distribuția leziunilor cerebrale tipice în NMO (8/120 pacienți) corespunde structurilor în care AQP4 este intens exprimată, precum celulele ependimare, hipotalamusul și trunchiul cerebral (Clasa IV) [51, 65]. Prezența leziunilor cerebrale este mai frecventă în NMO cu debut în copilărie. Un studiu transversal a raportat faptul că leziuni la nivel cerebral au fost identificate la aproximativ 68%, fiind situate predominant în regiunea periventriculară (Clasa IV) [68].

Majoritatea leziunilor sunt nespecifice și asimptomatice; Pittock et al. au raportat prezența leziunilor cerebrale la examinarea IRM la 60% dintre pacienți, dintre care 10% au fost considerate SM-like și au îndeplinit criteriile Barkhof pentru diseminarea în spațiu (Clasa III) [51]. Două sau mai multe leziuni IRM au fost identificate la 66% dintre subiecții unei cohorte cubaneze, dar prezența leziunilor nu s-a corelat cu gravitatea bolii (Clasa IV) [60]. Într-un studiu realizat în China majoritatea leziunilor supratentoriale au fost declarate ca mici leziuni punctiforme sau rotunde nespecifice, localizate juxtacortical, subcortical și în profunzimea substanței albe (Clasa IV)[67]. Leziunile calosale au fost descrise la 18.2% (4/22) dintre pacienții japonezi cu anticorpi AQP4 pozitivi și cu afecțiuni din spectrul NMO (Clasa III) [69]. Aceste leziuni calosale au fost clasificate ca fiind acute, mari și edematoase la 3 din 4 pacienți, cu o intensitate heterogenă a leziunii (‘pattern marmorat’), pe când leziunile calosale din SM (35/56, 64.3%) au fost raportate ca fiind mici, izolate și fără edem. Un alt studiu a descris leziunile tipice de NMO ca leziuni cerebrale cu captare ‘cloud-like’ sub forma unor zone de captare petesiale multiple cu margine imprecisă (Clasa IV) [70].

Leziunile cerebrale simptomatice nu reprezintă un criteriu de excludere pentru NMO[54, 56]. IRM-ul cerebral la pacienți cu afecțiuni din sfera NMO care au prezentat un episod de PRES a evidențiat hiperintensități T2 bilaterale, cu precădere în regiunea frontală, parieto-occipitală și cerebeloasă.

Concluzii

Leziunile care se întind pe trei sau mai multe segmente vertebrale în secvențele T2-ponderate reprezintă cea mai caracteristică trăsătură pe IRM, acestea ocupând aproape întreaga secvență transversală, fiind adesea hipointense în secvențele T1 și având priză de contrast a gadoliniumului. IRM-ul cerebral poate fi de aspect normal, poate releva leziuni specifice NMO sau leziuni nespecifice de substanță albă sau, rar, se pot evidenția leziuni similare celor din SM care îndeplinesc criteriile Barkhof pentru disemninarea în spațiu. Leziunile cerebrale tipice NMO sunt prezente în regiuni cu o expresie crescută a AQP4, cum ar fi zona peri-ependimară, în hipotalamus și în trunchiul cerebral. Captarea de gadolinium la nivelul nervului optic reprezină o trăsătură frecvent sesizată pe IRM la debutul NO, dar poate fi de asemenea vizibilă și în perioadele de remisiune. Caracteristicile tipice laIRM ale leziunilor cerebrale necesită studii mai mari pentru a fi confirmate.

Recomandări

Aspectul leziunilor medulare la IRM joacă un rol central în diagnosticul NMO. IRM-ul cerebral reprezintă un sprijin esențial în evaluarea pacientilor, poate evidenția captarea de gadolinium la nivelul nervului optic și leziunilor cerebrale simptomatice, cât și asimptomatice.

Analiza lichidului cefalorahidian

Modificările LCR sunt detectate la majoritatea pacienților cu NMO și se referă la numărul de celule, la nivelul de proteine și la benzile oligoclonale (OCB), Pleiocitoza, deobicei constând în monocite și limfocite, este prezentă la 14-79% dintre pacienți (Clasa IV) [8, 34]. Pleiocitoza LCR poate include sau chiar poate fi reprezentată majoritar de neutrofile; eozinofilele putând fi de asemenea prezente (Clasa IV) [8, 71]. Numărul de celule din LCR este mai mare de 50celule/µl la 13-35% dintre pacienți și în câteva cazuri ajunge până la 1000celule/µl (Clasa IV) [8, 34, 72]. Pleiocitoza este mai adesea prezentă la pacienții cu LETM decât la cei cu NO (Clasa IV) [73]. Proteinorahia crescută se întâlneşte la 46-75% dintre cazuri (Clasa IV) [2, 34]. Frecvența depistării OCB în NMO variază de la 0 până la 37%, iar prezența OCB poate fi tranzitorie în NMO (Clasa IV) [2, 4, 8, 34, 74]. Rareori analiza LCR în SM evidențiază mai mult de 50 celule/µL, iar OCBsunt prezente în peste 90% dintre cazurile diagnosticate cu SM (Clasa III) [74]. Unul dintre studii a descris o reacție pozitivă pentru MRZ (pojar, rubeolă și zoster), aceasta fiind definită ca o combinație a cel putin doua indexuripentru anticorpi pozitive, la 34 din 42 pacienți cu SM, și doar la 1 din 20 pacienți cu NMO (Clasa III) [75].

Neurofilamentele sunt eliberate în LCR după apariția leziunii axonale. Nivelul de neurofilamente cu lanț greu (NfH) este semnificativ mai crescut în LCR-ul pacienților cu NMO comparativ cu cel al pacienților cu SM. De asemenea nivelul proteinei gliale fibrilare acide (GFAP) în LCR este semnificativ mai mare la pacienții cu NMO comparativ cu cei cu SM, infarct spinal sau ADEM (Clasa III) [77].

Concluzii

Analiza LCR oferă date care susțin diagnosticul de NMO, iar LCR-ul ar trebui obținut în timpul atacului sau la scurt timp după.Rezultatele analizei sunt utile, dar nu au o sensilitate și specificitate crescută. Valoarea determinărilor NfH și GFAP necesită evaluareîn mai multe studii.

Recomandări

Rezultatele analizei LCR cu o pleiocitoză limfomononucleară>50celule/µL, prezența sporadică a neutrofilelor/eozinofilelor și absența OCB poate indica prezența NMO sau a afecțiunilor din spectrul NMO, însă fără a fi specifice pentru acestea.

Evaluarea electrofiziologică

Există puține studii despre examinarea electrofiziologică în NMO. Un studiu australian a evidențiat prezența potențialelor evocate vizuale anormale (PEV) mai frecvent în boli demielinizante opticospinale, decât în SM convenţională (85%,respectiv 71,4%,) (Clasa IV) [27]. Într-un studiu cubanez multietnic despre NMO, potențialele evocate somato-senzitive (SEP) au fost modificate la 86% (42/49), PEV la 83% (44/53) și potențialele evocate auditive de trunchi cerebral (BAEP) la 37% (19/51) (Clasa IV) [33]. Modificările BAEP au fost mai frecvente la cei din rasa neagră față de restul pacienților (78% vs. 29%, p=0.003). Conducerea

nervoasă periferică motorie și senzitivă a fost normală la toți pacienții dintr-un studiu japonez care a inclus 9 pacienți cu SM opticospinal (Clasa IV) [78].

Concluzii

Examinarea PEV, SEP și BAEP la pacienții cu NMO relevă adesea modificări, în vreme cestudiile de conducere nervoasă periferică sunt deobicei normale.

Aquaporina 4

Expresia AQP4 în SNC

AQP4 este un canal de apă care funcționează bidirecțional pe baza osmozei, aparține unei subfamilii de aquaporine întâlnite la mamifere. În SNC AQP4 este exprimatăla nivelul terminațiilor astrocitelor în apropierea membranei bazale, la nivelul nervului optic, nucleilor hipotalamici, la nivelul unei subpopulații de celule ependimare și organului subfornical [79, 80]. În NMO, a treia ansă extracelulară a AQP4 este considerată epitopul major pentru anticorpii antiAQP4 [81]. S-a arătat că astrocitele sunt supuse necrozei într-o manieră dependentă de complement atunci când sunt expuse unui mediu (ser) care conține anticorpii anti AQP4 și că boala a fost indusă prin transfer pasiv al anticorpilor la șoareci, sugerând un rol patogenic primar al anticorpilor AQP4 în NMO [82,83]. Un studiu recent a evaluat la nivel molecular populația celulară plasmatică prelevată de la un pacient cu NMO incipientă și a raportat că IgG specifică AQP4 este sintetizată intratecal la debutul bolii și contribuie în mod direct la afectarea SNC[84].

Analiza anticorpilor NMO-IgG/AQP4

Diagnosticul NMO și diferențierea acesteia de SM a fost îmbunătățit de descoperirea anticorpilor NMO-IgG/AQP4.Analiza inițială s-a bazat pe o metodă de imunofluorescență indirectă folosind cerebel de șoarece (IIF) (Clasa II) [17]. Cu această metodă s-a raportat că testarea pentru NMO-IgG are o sensibilitate de 58-76% și o specifictate de 85-99% pentru NMO. Mai există alte patru tehnici de analiză care permit detecția anticorpilor AQP4 , analiza bazată pe celule (CBA), analiza prin radioimunoprecipitare (RIPA), analiza de fluoroimunoprecipitare (FIPA) și ELISA [85,86]. Sensibilitatea și specificitatea acestor metode diferă, urmând ca standardul de aur să fie stabilit [85,86,87, 88, 89, 90, 91]. Tehnicile bazate pe celule precum CBA par săofere cele mai bune rezultate (Clasa IV) [86].

Anticorpii NMO-IgG/AQP4 și caracteristicile bolii

Anticorpii NMO-IgG/AQP4 pot fi detectați cu ani de zile înaintea debutului NMO [92]. Un studiu francez care a folosit IIF nu a raportat diferențe între pacienții cu NMO-IgG pozitivi sau negativi privitoare la vârsta și debutul bolii, la numărul de recăderi din cursul unui an, rezultatele IRM și anomaiile LCR (Clasa II) [87]. Un studiu cubanez care a evaluat 48 de pacienți cu NMO recurentă (criteriile de diagnostic din 1999) a evidențiat o prevalență scăzută a NMO-IgG (33.3%, METODA:IIF); totuși prezența NMO-IgG a fost asociată cu o evoluție mai puțin favorabilă, manifestată prin recăderi mai frecvente, apariția mielitei și dizabilități mai mari legate de atacuri (Clasa II) [87]. Identificarea NMO-IgG a fost de asemenea asociată cu o probabilitate mai mare de a găsi >3 leziuni periventriculare localizateîn profunzimea substanței albe, și leziuni mai extinse la examenul imagistic al măduvei spinării în timpul

perioadei de remisiune. Un studiu european a raportat faptul că nivelul de anticorpi AQP4 din ser se corelează cu activitatea bolii și este redus de tratamente precum rituximabul, azatioprina, ciclofosfamida (metoda: FIPA) (Clasa IV) [93]. Titrul de anticorpi a fost redus de metil-prednisolon și s-a păstrat scăzut în perioada de remisiune, în timp ce titruri mari s-au asociat cu pierderea completă a vederii și leziuni cerebrale mai extinse (metoda: CBA) (Clasa II) [88]. Studiul a evidențiat de asemenea că titrul pozitiv de anticorpi AQP4se corelează cu lungimea leziunilor de la nivelul măduvei spinării în momentul în care este atins punctul minim al exacerbărilor. Într-un alt studiu măsurarea leziunilor celulare mediate prin complement,și nu titrul de anticorpi AQP4, a fost un indicator al severității bolii [94]. Un studiu japonez recent a evaluat frecvența anticorpilor AQP4 în bolile demielinizante [10] și a evidențiat faptul că alelele HLA-DPB1*0501 se asociază cu SM opticospinală seropozitivă dar nu și cu SM clasică sau cu SM opticospinală seronegativă (Clasa II). Un studiu francez despre NMO a raportat că prezența NMO-IgG este legată de HLA-DRB1*01*03 (majoritatea DR3) [1]. Într-o cohortă de 130 de pacienți cu SM formă recurent-remisivă niciunul dintre pacienți nu a avut IgG-NMO pozitivi. [95].

Anticorpii AQP4 în sindroamele limitate în spațiu

NMO-IgG sunt de asemenea întâlniți la pacienții cu LETM (37.9-50%) sau RION (14.3-20%) și par să prezică prognosticul în termeni de conversie la NMO (Clasa II)m [18,19]. Detecția de NMO-IgG în serul pacienților cu RION (5 din 25) s-a asociat cu un episod inițial de NO mai sever, cu prognostic nesatisfăcător pentru acuitatea vizuală și cu dezvoltarea NMO (Clasa II) [18]. Dintre 9 pacienți cu LETM cu NMO-IgG pozitivi, 5 (65%) au avut un alt episod de mielită (n=4) sau NO (n=1) în primul an (Clasa II) [19]. Probabilitatea de a detecta NMO-IgG în serul pacienților cu mielită acută transversă parțială (leziune< 3 segmente vertebrale) este scăzută; NMO-IgG au fost identificaţi la 1 dintre 22 de pacienți (4.5%) (Clasa III) [96]; acest pacient a dezvoltat în evoluție LETM. Recent au fost raportate patru cazuri de LETM recurentăcu anticorpii AQP4 negativi, care nu păreau să fie în relație cu NMO(Clasa IV) [97]. De menţionat ca unii pacienţi cu NMO sau boli din acelaşi spectru pot fi NMO-IgG pozitivi şi negativi pentru AQP4, sau vice versa (Clasa IV) [85].Într-o serie de trei cazuri de pacienți cu LETM rapid recurentă, anticorpii AQP4 nu au putut fi detectați în ser, dar s-au identificat în LCR (Clasa IV), confirmând diagnosticul unor afecțiuni din spectrul NMO limitate în spațiu și necesitând inițierea tratamentului imunosupresor [98].

Concluzii

Prezența anticorpilor NMO-IgG/AQP4 susține diagnosticul de NMO (Nivel A) și este un factor de prognostic pentru sindroamele cu risc crescut (Nivel A). NMO-IgG/AQP4 sunt determinați de rutină în ser. În prezent, nu se cunoaşte dacă determinarea NMO-IgG/AQP4 în LCR este utilă la pacienții seronegativi. Anticorpii NMO-IgG/AQP4 pot fi prezenți în ser cu ani înainte/după ce boala devine clinic activă. Metoda ideală pentru determinarea anticorpilor nu a fost încă stabilită iar testarea prin metode diferite este justificată când există un nivel înalt de suspiciune a unei boli autoimune de SNC care implică AQP4. De asemenea, rămâne de stabilit dacă anticorpii NMO-IgG/AQP4 sunt un marker de încredere pentru evaluarea activității bolii și răspunsului la tratament.

Recomandări

Testarea pentru anticorpi NMO-IgG/AQP4 este un element important în evaluarea pacienţilor cu NMO sau afecțiuni din spectrul NMO. Specimenul standard este serul. Poate fi utilă folosirea diferitelor metode de detecție și determinare a anticorpilor AQP4 în LCR la pacienții cu NMO seronegativi pentru AQP4 și cu afecțiuni din sfera NMO. Există diferite tehnici iar metoda de detecţie ideală rămâne să fie elucidată.

Criterii de diagnostic

Criterii de diagnostic pentru NMO

Următoarele două criterii de diagnostic s-au dezvoltat pe baza celor mai recente informații clinice, IRM și de laborator, și cuprind determinarea anticorpilor NMO-IgG/AQP4.De ținut seamă, criteriile Wingerchuck se referă la NMO-IgG și au fost stabilitate când nu erau disponibile metode de analiză antigen-specifice.

Criteriile de diagnostic revizuite de Wingerchuck si colab. (2006) (Clasa IV)[52]

Două criterii absolute:

- Nevrită optică; și
- Mielită

Cel puțin două din trei criterii de susţinere:

- Prezența unei leziuni continue la IRM medular care se extinde pe trei sau mai multe segmente vertebrale;
- Criterii IRM care să nu îndeplinească criteriile McDonald revizuite de diagnostic pentru SM, şi
- NMO-IgG în ser.

Aceste criterii revizuite și cele stabilite în 1999 (excluzând pacienții cu leziuni cerebrale și fără a se lua în considerare NMO-IgG) au fost aplicate la pacienți italieni și spanioli cu suspiciune de NMO (n=28) și de boli din spectrul NMO (LETM și RION, n=18); 115 pacienți cu SM au fost consideraţicazurile control (Clasa IV) [91]. IIf a fost utilizată pentru a determina NMO-IgG.Comparativ cu criteriile din 1999, aceste criterii revizuite se asociază cu o specificitate mai mare (83.3% vs. 25%). dar cu o sensibilitate discret mai redusă (87.5% vs. 93.7%).

Grupul de lucru NMSS - diagnosticul diferențial cu SM, Miller si colab. (2008) (Clasa IV) [99]

Criterii majore:

- NO la unul sau ambii ochi;
- Mielită transversă, completă sau incompletă clinic, dar asociată cu dovada imagistică a leziunii de măduva spinării care se extinde pe trei sau mai multe segmente medulare în secvențele T2-ponderatela IRM și hipointensități în T1, atunci când acestea sunt obţinute în decursul episodului acut de mielită; și

- Lipsa dovezilor pentru a susţine diagnosticul de sarcoidoză, vasculită, lupus eritematos sistemic clinic manifest (LES) sau sindrom Sjogren (SS), sau alte explicații pentru sindrom.

Toate criteriile majore sunt necesare pentru diagnostic dar pot fi separate în timp de un interval nespecificat.

Criterii minore, dintre acestea cel puţin unul trebuie îndeplinit:

- Cel mai recent IRM cerebral trebuie să fie normal sau să evidenţieze modificări care nu îndeplinesc criteriile Barkhof folosite pentru criteriile de diagnostic McDonald, incluzând: a) modificări cerebrale nespecifice în secvenţele T2 care nu îndeplinesc criteriile Barkhof de diseminare în spațiu folosite în criteriile revizuite McDonald, b) leziuni în bulbul dorsal, ce continuă sau nu leziunea din măduva spinării, c)leziuni hipotalamice și/sau de trunchi cerebral, d)anomalii de semnal lineare periventriculare/la corpul calos, care nu sunt ovoide, nu se extind în parechimul emisferelor cerebrale sub forma de ‚degete Dawson' (Dawson finger); sau
- Test pozitiv în ser sau LCR pentru anticorpi NMO-IgG/AQP4.

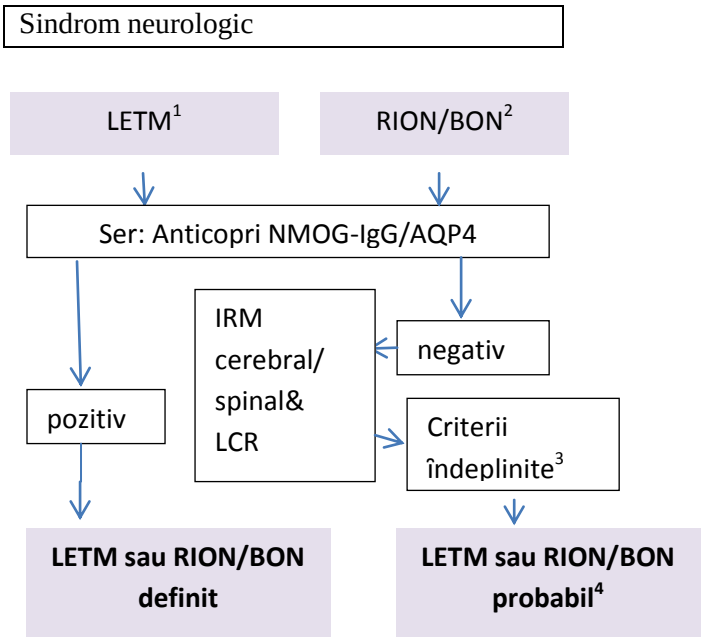
Afecțiuni din spectrul NMO

Afecțiunile din spectrul NMO cuprind sindroame limitate în spațiu, prezentări cu trăsături atipice, inclusiv leziuni cerebrale și comorbidități, și OSMS. În rândul a 13 pacienți din nord-estul Toscanei cu afecțiuni din spectrul NMO, după o urmărire de cel puțin 2 ani, șapte au avut NMO definită clinic, ceilalți șase (46%) rămând cu afecțiuni din spectrul NMO (Clasa IV) [30].

Boli din spectrul NMO limitate în spațiu:

LETM cu NMO-IgG/AQP4 pozitiv și RION/BON

LETM cu anticorpi NMO-IgG/AQP4 pozitivi sau RION/BON sunt sindroame limitate sau inaugurale ale NMO. (Pentru detalii despre riscul ca acești pacienți să se convertească la NMO citiți 'Anticorpii AQP4 în sindroamele limitate in spațiu', de mai sus). Grupul de lucru NMSS a tras concluzia că aceste sindroame limitate nu ar trebui considerate NMO, nici măcar în prezența anticorpilor NMO-IgG/AQP4 (Clasa IV) [99].În prezent, nu există criterii de diagnostic pentru sindroamele NMO limitate în spațiu, prin urmare comisia a propus potentiale ghiduri pentru evaluare și diagnostic (figura 20.1).



[1]Diagnosticul LETM se bazează pe un sindrom medular în combinație cu leziuni ale măduvei spinării extinse de-alungul a 3 sau mai multe segemnte vertebrale

[2]Diagnosticul NO se bazează pe examinare clinică, oftalmologică și PEV.

[3]Criterii: IRM cerebral negativ SAU leziuni cerebrale tipice NMO ȘI benzi oligoclonale absente/fără sinteză intratecală de IgG

[4]PEV patologice (pentru LETM) sau SEP pentru RION/BON susțin suplimentar probabilitatea unei afecțiuni din spectrul NMO dacă criteriile [3] sunt îndeplinite.

Figura 20.1 Diagramă cu recomandările comisiei pentru evaluarea și diagnosticul afecțiunilorla care există suspiciunea unor afecțiuni limitate în spațiu din spectrul NMO (LETM și RION/BON)

NMO și boli din spectrul NMO limitate în spatiu: asociere cu comorbidități

NMO și manifestările limitate în spațiu pot apărea în asociere cu boli autoimune organ sau non-organ specifice. Hipotiroidismul, anemia pernicioasă, colita ulcerativă, colangita primară sclerozantă și purpura idiopatică trombocitopenică sunt afecțiuni autoimune organ-specifice associate cu NMO. De asemnea, pacienții cu NMO pot fi pozitivi pentru anticorpi anti receptor de acetilcolina (AChR) și 1-2% au modificări clinice și electrofiziologice compatibile cu miastenia gravis (MG) (Clasa IV) [21, 100, 101].Mai mult, NMO și afecțiunile din spectrul NMO se pot asocia cu endocrinopatii (Clasa IV) [56,102, 103, 104, 105].

Printre afecțiunile autoimune non-organ specifice se numără LES, SS, sindromul antifosolipidic și sarcoidoza (Clasa IV) [20, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112]. Autoanticorpi împotriva antigenelor nucleare se pot identifica în NMO fără să existe manifestări clinice ale unei afecțiuni autoimune sistemice. Unii autori consideră că acesta este un epifenomen în contextul unei autoimunități umorale modificate (Clasa IV) [2,20,113]. Pittock si colegii au evaluat prezența autoanticorpilor la pacienți nord-americani cu NMO (n=78) și cu LETM (n=75) și au găsit cel mai frecvent anticorpi antinucleari (43.8%),aceștia fiind urmați de anticorpii pentru SS (15.7%) (Clasa IV) [20]. Ambii anticorpi au fost identificați mai frecvent la pacienți cu NMO-IgG pozitivi, decât la cei cu NMO-IgGnegativi (p=0.001). Niciunul dintre cei 49 de pacienți control cu SS/LES nu au avut NMO-IgG pozitivi;niciunul dintre

acești pacienți nu a prezentat afectarea nervului optic sau a măduvei spinării. Frecvența cu care autoanticorpii au fost identificați a fost chiar mai crescută în rândul populației pediatrice cu NMO, la care autoanticorpii au fost gasiți la 57 dintre cei 75 (76%) pacienți (Clasa IV) [68]. La acești pacienți o afecțiune autoimună coexistentă a fost diagnosticată la 16 dintre 58 pacienți (28%). Prezența NO sau LETM în aceste sindroame poate fi considerată ca o complicație vasculitică neurologică, însa în prezent se preferă ipoteza coexistenței a două boli autoimune (Clasa IV) [20]. În plus, într-o cohortă cu pacienți cu NMO (n=78), 3% au îndeplinit criteriile internaționale pentru LES sau SS (Clasa IV)[20]. Susținând-o ca pe o decizie conservatoare, Grupul de lucru NMSS a concluzionat că în aşteptarea altor studii, manifestările clinice de LES sau SS ar trebui să excludă diagnosticul de NMO [99]. Dimpotrivă, comisia a comentat că în absența unei dovezi clinice pentru LES sau SS, seropozitivitatea anticorpilor ANA sau SSA/SSB nu exclude diagnosticul de NMO.

Cazuri atipice

Pacienți cu leziuni clinic manifeste sau subclinice pe IRM cerebral (hipotalamice, periventriculare, de trunchi cerebral), sunt consideraţi cazuri atipice atunci când au alte trăsături caracteristice tipice pentru NMO și când sunt seropozitivi pentru anticorpii NMO-IgG/AQP4 [114].Leziunile cerebrale la unii pacienți cu afecțiuni din spectrul NMO sunt însoțite de edem vasogen și se pot manifesta ca PRES (Clasa IV) [53].

SM asiatică opticospinală (OSMS)

OSMS are unele trăsături clinice, imunologice și IRM comune cu NMO recurentă, sugerându-se chiar că OSMS ar putea fi aceeaşi entitate cu NMO (Clasa IV) [31]. Totuși, diferențele de terminologie dintre Asia și țările din vest limitează o analiză comparativă. În vreme ce diagnosticul NMO necesită prezența NO și LETM în țarile vestice, în Asia, indiferent de lungimea leziunilor medulare, asocierea dintre NO şi mielită este clasificată ca fiind OSMS [99]. Seropozitivitatea anticorpilor NMO-IgG/AQP4 a fost raportată la aproximativ 60% dintre pacienții cu OSMS (Clasa IV) [17, 31]. OSMS cu anticorpii NMO-IgG/AQP4 negativi este asociată cu semnificativ mai puține leziuni cerebrale și unii autori sugerează că imunopatogeneza OSMS este mai heterogenă (Clasa IV) [22].

Diagnostic diferențial

În ciuda faptului că sunt disponibile criterii de diagnostic, există o suprapunere între SM și NMO, SM reprezentând cel mai important diagnostic diferențial. Într-o cohortă de 320 de pacienți cu CIS sugestiv pentru SM, 23 de pacienți (7.2%) au îndeplinit la un moment dat criteriile din 2006 revizuite pentru NMO (Clasa III) [115]. În cazul populației pediatrice cu NMO , trebuie luat în considerare, în special,diagnosticul de ADEM (Clasa IV) [68]. Alte diagnostice diferențiale se referă la afectarea măduvei spinării și/sau nervului optic în infecții virale, bacteriene și fungice.Expunerea la toxice, bolile nutriționale sau metabolice, ischemia, neoplazia și bolile neurodegenerative pot mima inflamația măduvei spinării și nervului optic.De asemenea, trebuie luate în considerare neuropatiile optice și afecțiuni retiniene ereditare.În plus, compresia măduvei spinării, malformațiile arterio-venoase și alte boli care mimează afectarea medulară, precum sindromul Guillain-Barre sau MG trebuie luate în considerare.

Concluzii

NMO și afecțiunile din spectrul NMO trebuie diferențiate de SM datorită evoluției, strategiilor de tratament și prognosticului diferit.Sindroamele cu 'risc crescut'din rândul afecțiunilor din spectrul NMO includ LETM cu anticorpi NMO-IgG/AQP4 pozitivi și RION/BON. Suprapunerea cu boli autoimune organ și non-organ specifice și o altă mare categorie de diagnostice diferențiale trebuie luate în considerare.

Recomandări

Criteriile de diagnostic sunt piatra de temelie a diagnosticului NMO şi începerea studiilor pe cohorte de pacienți cu un prim episod este necesară pentru a îmbunătăți criteriile de diagnostic. Un ghid de diagnostic pentru afecțiunile din spectrul NMO limitate în spațiu a fost enunțat de Grupul de lucru european. (figura 20.1).

Management

Tratamentul exacerbărilor acute

Steroizi

Tratamentul episodului inițial sau al celor recurente este reprezentat de doze mari de metil-prednisolon intravenos (1g pe zi 3-5 zile consecutive). Aceste recomandări sunt luate din studii pentru SM și NO idiopatică, atâta vreme cât nu există studii controlate despre tratament care să fi investigat în mod special eficiența steroizilor în NMO. Simptomele NMO acute răspund la cure scurte de corticoizi în doze mari administrate intravenos la aproximativ 80 % dintre pacienți în 1-5 zile și tratamentul este în general bine tolerat (Clasa IV) [8]. În multe țări din UE terapia intravenoasă cu metilprednisolon pentru recăderi asociate SM este urmată de scăderea progresivă a dozelor prin tratament p.o., în cazul careia nu s-au efectuat studii controlate; aceasta necesită o scădere lentă a dozelor.

Schimbul plasmatic

Plasmafereza terapeutică a fost eficientă la pacienții cu simptome severe care nu s-au ameliorat sau la care a existat o agravare în ciuda tratamentului cu corticosteroizi. Eficacitatea terapeutică a schimbului plasmatic (1-1,5 volum plasmatic per schimb) în tratamentul puseelor inflamatorii neresponsive la corticoterapie (cele mai multe în cadrul SM) a fost comparată într-un studiu nord-american dublu orb, placebo-controlat (un total de 7 tratamente în zile alternative) (Clasa II doar pentru SM, evaluarea nu a fost posibilă pentru NMO deoarece au fost incluși doar 2 pacienți cu NMO) [116]. Pacienții la care nu s-a obținut o îmbunătățire moderată sau bună după prima fază a tratamentului au fost trecuți pe celălalt tratament. S-a identificat o ameliorare la 8 dintre cei 19 pacienți (42.1%) la care s-a realizat schimb plasmatic și doar la 1 din 17 (5.9%) la care s-a realizat un pseudoschimb. Într-o extensie a acestui studiu, ameliorarea moderată sau marcată a fost sesizată la 6 din 10 pacienți cu NMO la care s-a realizat schimbul către tratamentulcu plasmafereză (Clasa III) [117]. Totuși, la trei pacienţi nu s-a înregistrat nicio îmbunătățire. Factori predictivi pentru un prognostic mai bun sunt reprezentați de sexul masculin, reflexelepăstrate și inițierea precoce a

schimbului plasmatic. Llufriu şi colab. au realizat schimbul plasmatic la patru pacienți cu NMO cu episoade severe de demielinizare a SNC, nereponsivi la steroizi; unul dintre pacienți s-a ameliorat la externare (25%) și trei când au fost reevaluați la 6 luni (75%) (Clasa IV) [118]. Watanabe şi colab. au raportat eficacitatea terapeutică a schimbului plasmatic (în medie 4 sedinţe pe o perioadă de 1-2 săptămâni) la șase pacienți cu NMO-IgG seropozitivi care nu au răspuns la doze mari de tratament cu metilprednisolon intravenos (Clasa IV) [119]. După schimbul plasmatic , trei pacienți au prezentat ameliorare funcțională semnificativă, în timp ce unul doar moderată și doi dintre pacienți deloc. Răspunsul clinic s-a produs rapid după unul sau două schimburi.De asememnea, s-au înregistrat beneficii la pacienții cu nevrită optică izolată severă neresponsivă la doze crescute de corticosteroizi (Clasa IV) [120].Eficacitatea schimbului plasmatic pentru atacurile medulare severe la pacienții cu afecțiuni din spectrul NMO s-a dovedit a fi independentă de seropozitivitatea NMO-IgG (Clasa IV) [121]. Miyamoto şi colab. au raportat patru cazuri cu NMO cu anticorpi AQP4 pozitivi cu recăderi refractare la tratamentul cu steroizi în care plasmafereza a fost eficientă (Clasa IV) [122]. Limfocitofereza, o procedură care îndepărtează doar limfocitele dar nu și plasma din sânge a fost eficient utilizată în cazul unui pacient cu NMO cu NMO-IgG negativi care nu a răspuns la metilprednisolon sau IVIG (Clasa IV) [123].

Imunoglobuline administrate intravenos (IVIG)

IVIG nu au fost evaluate în mod particular pentru recăderile cu NO/LETM în NMO ţi afecțiuni din spectrul NMO și se utilizează rar pentru atacuri rezistente la corticosteroizi [124].

Concluzii

Dizabilitatea în NMO este dependentă de atacurile bolii iar recăderile necesită abordare rapidă a tratamentului cu doze mari de corticosteroizi i.v., urmată de o scădere lentă; totuși se poate ca aceasta să aibe efect limitat sau să nu aibă niciun efect la un subgrup de pacienți. O cură repetată cu corticosteroizi ar trebui luată în considerare înaintea escaladării tratamentului. Scăderea dozelor în cazul tratamentului cu corticosteroizi este standard pentru recăderile din SM în multe țări din UE. Totuși, trebuie să se țină seama că nu există dovezi din studii randomizate controlate pentru scăderea progresivă a dozelor. În cazul lipsei de răspuns la steroizi este indicată inițierea precoce a terapiei cu plasmaferează (până la șapte tratamente în zile alternative). Până în prezent nu există dovezi pentru eficienţa altor abordări farmacologice pentru tratamentul recăderilor NMO. Nu este cunoscut în prezent dacă afecțiuni din spectrul NMO asociate cu alte boli autoimune necesită o altă abordare terapeutică a recăderilor acute.

Recomandări

Sugerăm următoarea abordare în tratamentul recăderilor: doze crescute de steroizi (metilprednisolon; 1 g 3-5 zile consecutive) ca primă linie de tratament, urmat de prednison oral la care se ajustează treptat doza. Iniţierea precoce a unui tratament de escaladare cu schimb plasmatic se recomandă în cazul recăderilor care nu răspund la steroizi. Înainte de a trece la tratamentul de escaladare trebuie luată în considerare repetarea curei cu corticosteroizi în doză mare.

Prevenirea atacurilor (în ordine alfabetică în limba engleză)

Tratamentul imunomodulator

Unii pacienți cu NMO recurentă sunt diagnosticați inițial cu SM și primesc tratamentul imunomodulator aprobat pentru aceasta, precum interferon β și glatiramer acetat.Un studiu japonez randomizat, controlat,pentru interferon-β a evidențiat eficiența acestuia în SM recurent-remisivă, dar nu a putut evalua efectele tratamentului în SM opticospinală (Clasa I pentru SM) [125]. Totuși, exacerbări severe ale NO și mielitei au fost raportate într-un studiu japonez despre OSMS tratat cu interferon-β 1 și tratamentul a fost întrerupt la 5 din 6 pacienți (Clasa IV) [126]. Un studiu japonez retrospectiv cu 104 pacienți a relevat faptul că interferonul-β 1b a redus seminificativ rata de recăderi în primul an de SM (n=69; p<0.00001), cu toate că rata anualăa recăderilor nu a fost modificată la pacienții cu NMO (n=35, p=0.56) (Clasa III) [127]. La doi pacienți japonezi tratați cu interferon-β s-au observat leziuni cerebrale extensive (Clasa IV) [128]. Într-un studiu francez, 26 pacienți cu NMO recurentă care au primit fie tratament imunosupresor (ciclofosfamidă, mitoxantron sau azatioprină), fie imunomodulator (interferon-β) au fost urmăriți în medie 32 de luni (Clasa III) [129]. Analiza retrospectivă a evidențiat că probabilitatea recăderilor a fost semnificativ mai scăzută în cazul celor care au primit tratament imunosupresor (p=0.0007). S-a raportat cazul unui pacient de 48 ani cu NMO care nu a răspuns la ciclofosfamidă dar a fost tratat eficient cu glatirameracetat (Clasa IV) [130].

Imunoglobuline administrate intravenos (IVIG)

IVIG pot fi eficiente în NMO datorită potenţialei imunopatogeneze umoarale. Totuși, există puține date în literatură care să susțină această ipoteză, respectiv două cazuri de pacienți cu NMO recurentă care au răspuns la IVIG și la care terapia cu prednison și azatioprină nu a fost eficientă (Clasa IV) [131]. Un studiu deschis care a cuprins cinci pacienți cu NMO și trei cu LETM recurentă, tratați bilunar cu IVIG (0.7 g pe kgC/zi pentru 3 zile consecutive) a raportat efectul acestora asupra ratei de recădere anuală (de la 1.6 în anul precedent la 0.0006 ulterior, p=0.01) și EDSS (de la 3.3 la 2.6, p=0.04) (Clasa IV) [132]. Un numar de 83 de infuzii au fost bine tolerate în timpul unei perioade medii de urmărire de 19.3 luni (variind de la 4 la 21), efectele adverse minore au inclus cefaleea, aceasta a fost prezentă la trei pacienți, iar cele uşoare precum rash-ul cutanat au fost prezente la un pacient.

Tratamentul imunosupresor

Steroizi și azatioprină

Azatioprina este un inhibitor de sinteză al purinelor și interferă cu proliferarea celulară, mai ales a leucocitelor. Azatioprina (75-100 mg pe zi) în combinație cu prednison per os (1 mg/kg/zi) a fost evaluată într-o serie de cazuri,prospectivă, deschisă, cu șapte pacienți nou diagnosticați cu NMO (Clasa IV) [133].Combinația a fost eficientă pe o perioadă de 19 luni, în sensul că scorul EDSS a fost ameliorat și nu au avut loc recăderi. Tratamentul cu azatioprină poate fi urmat similar recomandărilor pe care le are în miastenia gravis. Este necesară evaluare hematologică la fiecare 2-4 săptămâni, doza poate fi scăzută în evoluție și durata tratamentului se poate întinde pe 5 ani.Evaluarea efectelor adverse pe termen lung

pentru tratamentul cu azatioprină în SM a evidențiat că sângerările gastro-intestinale și leucopenia sunt efectele adverse cele mai frecvente (>10%), în timp ce infecțiile, alergiile și modificările hematologice sunt comune (1-10%) [134]. Corticosteroizii sunt folosiți pentru imunosupresie rapidă până când azatioprina își atinge efectul maximal. La unii pacienți apare agravarea clinică când prednisonul se scade sub 5-15 mg/zi (Clasa IV) [135]. Tratamentul pe termenul lung cu corticosteroizi necesită profilaxie pentru osteoporoză.

Ciclofosfamida

Ciclofosfamida, un chimioterapic alkilant înrudit cu iperita de azot, este un imunosupresor nespecific care afectează atât funcția celulelor B cât și T. În tratamentul cu ciclofosfamidă imunosupresia este tranzitorie când se administreaza doza standard în puls terapie, iar funcția sistemului imun se recuperează în câteva luni până la un an de la întreruperea tratamentului [136]. Regimurileterapeutice publicate pentru ciclofosfamida i.v. variază în medie de la 7 până la 25 mg/kgc pe lună și se întinde pe o perioadă de șase luni. Pentru a preveni cisitita hemoragică este necesară administrarea concomitentăde uromitexan la fiecare doză de ciclofosfamidă.

Câteva raportări de cazuri sugerează că ciclofosfamida este parțial eficientă în sindroamele NMO asociate cu alte boli autoimune precum LES și SS (Clasa IV) [137, 138, 139, 140]. În LES neuropsihiatric, s-a dovedit că o doză mică de ciclofosfamidă i.v. (200-400 mg pe lună, n=37) în combinație cu prednison oral este mai eficientă decât prednisonul singur (n=23, cu o doză medie de prednison pe zi de 20.5 mg în ambele grupuri) [141]. În SM, ciclofosfamida esteconsiderată o opțiune de tratament pentru formele agresive refractare la tratament imunomodulator. Totuși, o revizie Cochrane sistematică recentă a găsit doar patru studii randomizate despre SM cu suficiente date și a conchis că ciclofosfamida nu previne agravarea scorului EDSS [142]. Trebuie luate în considerare efectele secundare precum amenoreea și sepsisul.

Metotrexatul

Metotrexatul este un imunosupresor prin inhibiția pe care o realizează asupra dihidrofolat reductazei, dar are și efecteantiinflamatorii și imunomodulatorii. Dintre 8 pacienți cu NMO, 4 pacienți au fost tratați și stabilizați cu o combinație de metotrexat (50 mg i.v. pe săptămână) și prednisolon (1mg/kgc/zi) (Clasa IV) [143]. Dintre cei patru pacienți tratați doar cu ciclofosfamidă, unul s-a stabilizat și 3 s-au ameliorat după ce tratamentul a fost schimbat pe combinația de metotrexat cu prednisolon.

Mitoxantrona

Mitoxantrona este oantacendionă, agent antineoplazic, care se intercalează în ADN și inhibă atât sinteza ADN cât și a ARN, suprimând imunitatea celulară T și B. O serie de cazuri, prospectivă desfaşurată pe durata a doi ani (12 mg/m² pe lună pentru 6 luni, urmate de încă 3 cure, fiecare la distanţă de trei luni) a raportat că la 4 din 5 pacienți cu NMO recurentă boala s-a stabilizat și s-a îmbunătăţit aspectul imagistic la măsurătorile IRM (Clasa IV) [144]. Mitoxantrona este un agent toxic care trebuie administrat cu precauție pentru a reduce probabilitatea de supresie a măduvei hematogene, de infecții oportuniste și cardiomiopatie. Amenoreea este principala complicație a tratamentului la femeile tinere. Leucemia acută

secundară tratamentului (TRAL) s-a produs la 5472 de pacienți tratați cu o doză medie de 74.2 mg/m² (cu o variație între 12-120 mg/m²) [145]. TRAL a apărut la 0.3%, debutul fiind în medie la 18.5 luni (cu o variație între 40-60 de luni) de la începerea tratamentului cu mitoxantronă, iar dintre 25 de pacienți la care s-a evaluat prognosticul, șase au decedat (24%). Există o relație cu doza totală care se administrează de vreme ce leucemia s-a produs la cei care au primit >60 mg/m².

Micofenolatul mofetil

Micofenolatul (p.o 1-3 g pe zi) este recomandat în afecțiuni care necesită imunosupresie; este folosit adesea atunci când nu este necesar un efect rapid al tratamentului şi azatioprina nu este tolerată. Efectul tratamentului cu micofenolat se instalează mai rapid decât la cel cu azatioprină. Jacob şi colegii săi au prezentat un studiu retrospectiv cu 24 de pacienți cu NMO (n=15) și afecțiuni din sfera NMO (LETM recurentă n=7, RION și LETM n=1 fiecare) cu o durată medie a tratamentului de 27 de luni (Clasa IV) [146]. La urmărirea în medie de 28 de luni (între 18-89 luni) 19 pacienți (79%) au continuat tratamentul, iar unul a decedat. Media anuală de recăderi după tratament a fost mai redusă decât cea anterioară tratamentului ($p<0.0001$). O pacientă de 9 ani cu NMO a fost tratată cu micofenolat și la o urmărire de 2 ani de zile a avut o ameliorare susținută (Clasa IV) [147]. Unii dintre membrii comisiei au avut o experiență pozitivă cu micofenolatul ca tratament pe termen lung pentru NMO și l-ar considera ca terapie de primă linie (opinia experților).

Prednisolonul

Într-un studiu retrospectiv, japonez, cu 9 pacienţi cu NMO s-a dovedit că dozele mici de prednisolon oral (5-20 mg/z) reduc frecvenţa recăderilor (Clasa IV) [148]. Totuşi, recăderile au apărut semnificativ mai frecvent când doza de steroizi a fost redusă la 10 mg/zi sau mai puțin (OR 8,75)

Rituximabul

Rituximabul, un anticorp monoclonal himeric anti-CD20 capabil de a realiza depleția celulelor B mature și a precursorilor acestora, reduce activitatea bolii și previne dizabilitatea, după cum a fost demonstrat în două studii.Primul studiu, o analiză retrospectivă, a fost realizat cu 25 de pacienți cu NMO din USA și UK trataţi cu rituximab ca tratament de escaladare (Clasa IV) [149].Au fost folosite două regimuri de administrare a rituximabului: 1) 375mg/m² administrat o dată pe săptămână timp de patru săptămâni (n=18); și2) 1000 mg administrat de două ori, cu o distanță de 2 săptămâni între administrări (n=4). Rata medie de recăderi anuale înaintea tratamentului a fost de 1.7 (cu o variație între 0-3.2) și a scăzut la 0 recăderi (variație 0-3.2) la o urmărire pe o perioadă medie de 19 luni.Scorul EDSS s-a ameliorat la 11 pacienți, nu s-a modificat la 9 și s-a înrăutățit la 5, dintre care doi au decedat. Cel de-al doilea studiu,unul deschis, a evaluat opt pacienți cu NMO tratați cu rituximab (patru infuzii de 375mg/m², o dată pe săptămână) la care alte regimuri terapeutice nu au dat rezultate (Clasa IV) [150]. Perioada de urmărire a fost în medie de 12 luni iar 6/8 pacienți nu au avut recăderi. Numărul celulelor B a fost evaluat bilunar, iar pacienților li s-a oferit opțiunea de a relua tratamentul cu rituximab atunci când celulele B au fost detectabile (reluarea tratamentului cu administrarea a două infuzii de 1000 mg, la 2 săptămâni distanță)

Un raport din 2005 privind siguranța folosirii rituximabului la pacienții cu cancer și artrită reumatoidă a concluzionat ca utilizarea lui este sigură [151]. Reacțiile legate de administrare au fost raportate la 84% dintre cazuri și au constat în greață, cefalee, oboseală, rash și simptome pseudogripale. Incidența acestor simptome este maximă după prima administrare și scade pe parcurs. Prin urmare, se recomandă administrarea în prealabil a paracetamolului, antihistaminicelor și corticosteroizilor.Infecțiile au fost raportate la 30% dintre pacienții tratați cu rituximab, însă doar 1-2 % dintre pacienți au dobândit infecții severe. De menționat că imunosupresoarele administrate concomitent cresc susceptibilitatea la infecții.

Alte opțiuni terapeutice

Nu există studii privitoare la fingolimod (FTY-720) sau natalizumab în NMO.

Plasmafereza

Un studiu efectuat de Myamoto și colab. sugerează potenţiala eficienţă terapeutică a plasmaferezei în prevenirea recăderilor,prezentând doi pacienți cu NMO la care s-a realizat intermitent schimb plasmatic în combinație cu imunosupresoare (Clasa IV) [122]. Un pacient a primit prednisolon și ciclofosfamidă șisuplimentar plasmafereză cu filtrare dublă; iar celălalt pacient a primit suplimentarazatioprină și ciclofosfamidă.

Concluzii

Tratamentul pe termen lung, indiferent de opțiunea aleasă trebuie inițiat precoce, de îndată ce se stabilește diagnosticul de NMO, deoarece prevenția atacurilor este cheia în a reduce dizabilitatea permanentă (Tabelul 20.1). NMO seronegativă se tratează la fel ca și NMO seropozitivă. Totuși, nu există studii randomizate controlate ci doar dovezi de clasă IV în ceea ce priveşte efectul unor medicamente folosite pentru prevenţia recăderilor. Astfel, datele favorabile unor terapii specifice sunt inconsistente. Imunosupresia este tratamentul de preferat, dar regimul optim și durata tratamentului nu au fost stabilite; decizia în privințaopțiunilor de tratament trebuie să ia în considerare timpul în care tratamentul își face efectul și potențialele efecte adverse pe termen lung. Plasmafereza intermitentă trebuie luată în considerare în cazuri în care imunosupresoarele sunt insuficiente pentru prevenirea recăderilor. Rămâne de stabilit dacă titrul de anticorpi NMO-IgG/AQP4 poate fi folosit drept marker al răspunsului la tratament. (Tabel 20.1)

Tabel 20.1 Recomandările comisiei în privința tratamentului imunosupresor al NMO

	Nume medicament	Regim therapeutic
Terapia de primă linie		
	Azatioprină	Oral 2.5-3 mg/kg/zi
plus		
	Prednisolon	Oral 1mg/kg/zi, se scade doza progresiv când azatioprina devine eficientă (2-3 luni)
SAU		
	Rituximab	Optiunea 1: i.v. 375mg/m^2, săptămânal, 4 săptămâni (protocolul limfomului) Opțiunea 2: 1000mg administrate de 2 ori, cu pauză 2 săptămâni între administrări (protocolul poliartritei reumatoide) Opțiunea 1 și 2: readministrare după 6-12 luni; oricum durata optimă a tratamentului nu se cunoaște
Terapia de linia a II-a		
	Ciclofosfamidă	i.v. 7-25mg/kg în fiecare lună, timp de 6 luni, mai ales în cazurile asociate cu SS/LES
SAU		
	Mitoxantronă	i.v. 12mg/$m^{2,}$, lunar, 6 luni; urmat de 12mg/m^2 la fiecare 3 luni, timp de 9 luni
SAU		
	Micofenolat mofetil	p.o. 1-3g/zi
Alte terapii	IVIG, Metotrexat	
Terapia de escaladere		
Și	Schimb plasmatic intermitent	

Afecțiunile din spectrul NMO limitate în spațiu, precum RION/BON, trebuie considerate ca manifestări inaugurale ale NMO și tratamentul trebuie inițiat în funcție de evoluția clinică (Tabelul 20.2). Nu este clar în prezent dacă sindroamele NMO asociate cu alte boli autoimune au o evoluție diferită și necesită strategii de tratament suplimentare sau diferite. Totuși, similar NMO, există prea puține studii mari randomizate referitoare la tratamentul manifestărilor SNC în bolile autoimune sistemice [152].

Recomandări

Schemele de tratament de primă şi a doua linie pentru NMO și afecțiuni limitate în spaţiu din spectrul NMO sunt indicate de către Grupul de lucru (Tabelul 20.1, respectiv 20.2). Împărțirea în terapii de primă și a doua linie se bazează pe preferințele experților.

Prima linie de tratament: Se recomandă ca tratament de primă linie azatioprina administrată oral (2.5-3mg/kg zilnic), în combinație cu prednisolon oral (1mg/kg zilnic sau echivalentul acestei doze administrat în zile alternative) până când azatioprina își atinge efectul maximal. Scăderea treptată a prednisolonului trebuie luată în considerare după 2-3 luni. Durata optimă a tratamentului urmează să fie stabilită; luând în considerare experiența din MG, se ia în considerare o durată a tratamentului cu azatioprină de până la 5 ani. Următorul tratament de primă linie este rituximabul. Totuși, măsurile surogat optime, intervalul de tratament și durata sunt necunoscute.

Linia a doua de tratament: Dacă prima de linie de tratament este ineficientă sau pacientul dezvoltă depedență de cortizon pentru remisiunea clinică sunt de luat în considerare terapii imunosupresoare alternative. Sugerăm ca terapii de linia a doua: ciclofosfamida (7-25 mg/kg în fiecare lună, timp de 6 luni), mitoxantrona (2mg/m² la fiecare 3 luni, timp de 9 luni) sau micofenolat mofetil (1-3 g/zi) (în ordine alfabetică). Alte medicamente potential eficiente sunt IVIG și metotrexatul. Pentru escaladarea tratamentului schimbul plasmatic intermitent, administrat suplimentar, poate fi o opțiune.

Tabel 20.2 Recomandările comisiei privind începerea tratamentului imunosupresor în afecțiunile din spectrul NMO limitate în spațiuRION/BON și LETM

	Anticorpi NMO-IgG/AQP4	**Severitatea/recuperarea după atacurile acute**	**Tratament imunosupresor**
RION/BON	+	Severă/slabă	+
	+	Acceptabilă/bună	+/-*
	-	Severă/slabă	+/-*
	-	Acceptabilă/bună	-
LETM	+	Severă/slabă	+
	+	Acceptabilă/bună	+/-*
	-	Severă/slabă	+/-*
	-	Acceptabilă/bună	-

Afecțiuni din spectrul NMO limitate în spațiu

Este neclar dacă afecțiunile din spectrul NMO limitate în spatiu ar trebui manageriate ca NMO sau dacă tratamentul de lungă durată trebuie amânat până când se stabilește o relație clară cu NMO prin apariția simptomelor corespunzătoare (LETM sau, respectiv, NO). Comisia a stabilit o schemă de tratament adaptată după cea clasică pentru NMO care susține inițierea tratamentului imunosupresor în funcție de evoluția clinică (Tabelul 20.2). De menţionat că probabilitatea ca NO cu NMO-IgG/AQP4 negativi să fie asociată cu SM sau alte boli este mai mare decât în cazul LETM cu NMO-IgG/AQP4 negativi. Astfel, schema din tabelul 20.2 este de mare ajutor pentru LETM cu AQP4 negativi. Pacienții cu NO recurentă cu AQP4 negativi, în special cei cu recăderi moderate și recuperare bună,pot avea o afecţiune care să nu facă parte neapărat din spectrul de boli ale NMO.Totuși, pacienții cu atacuri de NO recurentă severă și recuperare incompletă ar putea necesita strategii de tratament similare celor pentru afecțiuni limitate în spatiu din spectrul NMO.

Boli din spectrul NMO asociate cu LES/SS

Confruntându-se cu faptul că mai sunt necesare studii pentru a susține deciziile Grupului de lucru NMSSprivitoare la LES/SS și NMO, comitetul European sugerează ca acele cazuri cu

NMO și manifestări clinice de LES și SS trebuie tratate conform protocoalelor terapeutice ACR și EULAR pentru lupusul neuropsihiatric [153, 154].

Tratamentul suportiv și simptomatic

Tratamentul suportiv și simptomatic este o componentă esențială a managementului general al NMO și are drept scop controlul sau reducerea simptomelor care determină afectarea abilităţilor funcţionale și a calităţii vieții. Aceste simptome includ spasticitatea, spasmele tonice, sindroamele dureroase asociate NMO, simptomele vezicale, disfuncția intestinală neurogenă, disfuncția sexuală și tulburarea cognitivă.Unii pacienți cu leziuni medulare cervicale înalte necesită ventilație mecanică o perioadă îndelungată.

Nu s-au desfășurat studii specifice referitoare la tratamentul simptomatic în NMO, majoritatea dovezilor provenind din studii referitoare la SM iarcititorii sunt îndrumaţi către recomandările pentru tratamentul simptomatic al SM, spre exemplu din Consensul Terapeutic al Grupului pentru Scleroză Multiplă (MSTCG) al Societății Germane de Scleroză Multiplă [135].

Conflicte de interese

JS, MB, ZI și CM: fără conflicte de interese.

XM: Onorariipentru comitetul editorial/consultativ și de lector de la Almirall, Bayer, Schering, Biogen Idec, Merck Serono, Sanofi-Adventis, Teva.

CP: Burse de cercetare de la Bayer Schering, Biogen, Idex, GSK, Merck, Serono, Novartis, Teva, UCB. Onorarii de consultanță: Actelion, Bayer Schering, Biogen Idec, GSK, Merck Serono, Novartis, UCB, Roche, Teva.

RDP: Onorarii de lector de la Biogen, Dompé, Biogen Idec, Merck Serono, Sanofi Adventis, GSK. Burse de cercetare de la Bayer, Schering, Biogen Dompé.Onorarii de consultanțăde la Biogen Dompé, Biogen Idec, Merck Serono.Burse de călătorie de la Bayer Schering, Biogen Dompé, Merck Serono.

RH: Burse de cercetare de la Biogen Idex, Merck Serono, Novartis. Onorarii de consultanțăde la Biogen Idec, Merck Serono.

PSS: Onorariipentru comitetul editorial/consultativ și de lectorde la Biogen Idec, Merck Serono, Teva. Taxele speaker-ilor de la Bayer Schering, Biogen Idec, Merck Serono, Novartis, Teva. Bursă educaţională nerestricţionată de la Biogen Idec, Bayer Schering, Merck, Serono, Novartis.Burse de cercetare de la Biogen Idec, Merck Serono.

BH: Onorariipentru comitetul editorial/consultativ și de lector de la Bayer Schering, Biogen Idec, Merck Serono, Novartis, Teva. Burse de călătorie de la Bayer, Biogen Idec, Merck Serono. Burse de cercetare: Bayer, Biogen Idec, Merck Serono, Novartis.

Abrevieri

ACR- Colegiul American de Reumatologie
AQP4- aquaporina 4
BAEP- Potențiale evocate acustice de trunchi cerebral
BON- Nevrită optică bilaterală
CIS- Sindrom clinic izolat
SNC- Sistem nervos central
LCR- Lichid cefalo-rahidian
EDSS- Expanded disability status scale

GFAP- proteină acidă fibrilară glială
HLA- antigen uman leucocitar
IVIG- imunoglobuline intravenoase
LETM- mielită transversă extensivă longitudinală
IRM- Imagistică prin rezonanță magnetică
MG- miastenia gravis
SM- scleroză multiplă
NfH- neurofilamente cu lanț greu
NMO- neuromielită optică
NMSS- Societatea Națională pentru Scleroză Multiplă (SUA)
OCB- benzi oligloclonale
NO- nevrită optică
OSMS- scleroză multiplă opticospinală
PRES- sindromul encefalopaitiei posterioare reversibile
RION- nevrită optică recurentă izolată
SEP- potențiale evocate somatosenzitive
LES- lupus eritematos sistemic
SS- sindrom Sjogren
PEV- Potențiale evocate vizuale

Bibliografie

1. Zephir, H, Fajardy, I, Outteryck, O, et al. Is neuromyelitis optica associated with human leukocite antigen*?* *Mult Scler* 2009; **15**:571-9.
2. O'Riordan, JI, Gallagher, HL, Thompson, AJ, *et al.* Clinical, CSF and MRI findings in Devic's neuromyelitis optia.*J Neurol Neurosurg* Psychiatry 1996;66:362-7.
3. El Otmani, H, Rafai, MA, Moutaounakil, F, et. al, La neuro-myelite optique au Maroc. Etude de neuf cas. *Rev Neurol (Paris)* 2005; **161**:1191-6.
4. Bichuetti, DB, Oliveira, EM, Souza, NA, et al. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. *Mult Scler* 2009; **15:**613-19.
5. Wu, JS, Zhang, MN, Carroll, WM, et al. Characterisation of the spectrum of demyelinating disease in Western Australia. *J Neurosurg Psychiatry* 2008; **79:**1022-6.
6. Rivera, VM, Cabrera, JA. Aboringinals with multiple sclerosis: HLA types and predominance of neuromyelitis optica. *Neurology* 2001; **57:**937-8.
7. Rivera, JF, Kurtzke, JF, Booth, VJ, et al. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol* 2008; 255:710-15.
8. Wingerchuk, DM, Hogancamp, WF, O'Brien, PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; **53**:1107-14.
9. Kira, J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2003; **2**:117-27.
10. Matsushita, T, Matsuoka, T, Isobe, N, et al. Association of the HLA-DPB1*0501 allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens* 2009; **73**:171-6.
11. Das, A, Puvanendran, K. A retrospective review of patients with clinically definite multiple sclerosis. *Ann Acad Med Singapore* 1998; **27**:204-9.
12. Papais-Alvarenga, RM, Miranda-Santos, CM, Puccioni-Sohler, M, et al. Optic neurmyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Nurosurg Psychiatry* 2002; **73:**429-35.
13. Chopra, JS, Radhakrishnan, K, Sawhney, BB, et al. Multiple sclerosis in North-West India. *Acta neurol Scand* 1980; **62**: 312-21.
14. Albutt, T. On the ophtalmoscopic signs of spinal disease. *Lancet* 1870; **1**:76-8.
15. Devic, E. (1894) Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. *Bull Med (Paris)* 1894; **8:**1033-4.

16. Gault, F. De la neuromyélite optique aiguë 19894; *Thése Lyon, France.*
17. Lennon, VA, Wingerchuk, DM, Kryzer, TJ, tl al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction form multiple sclerosis. *Lancer* 2004; **364**:2106-12.
18. Matiello, M, Lennon, VA, Jacob, A, et al. NMO-IgG predicts the outcome of reccurent optic neuritis. *Neurology* 2008; **70:**2197-200.
19. Weinshenker, BG, Wingerchuk, DM, Vukusic, S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis, *Ann Neurol*2006;**59:**566-9.
20. Pittock, S.J., Lennon, V.A., de Seze, J et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008; **65:78-83.**
21. McKeon, A, Lennon, VA, Jacob, A, et al. Coexistence of myastenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve* 2009; **39:**87-90.
22. Kira, J. Neuromyelitis optica and Asian phenotype of multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; **1142:**58-71.
23. Braninin, M, Barnes, M, Baron, JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scinetific task forces-revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; **11:**577-81.
24. Yamakawa, K, Kuroda, H, Fujihara, K, et al. Familial neuromyelitis optica (Devic's syndrome) with late onset in Japan. *Neurology*2000; **5:**318-20.
25. Braley, T, Mikol, DD. Neuromyelitis optica in a mother and daughter. *Arch Neurol* 2007; **64**:1189-92.
26. Wingerchuk, DM, Lennon, VA, Lucchinetti, CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; **6:**805-15.
27. WU, JS, Zhang, JM, Carroll, WM, et al. Characterisation of the spectrum of Demyelinating disease in Western Australia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79:**1022-1026.
28. Cabre, P, Heinzlef, O, Merle, H, et al. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology* 2001; **56:**507-14.
29. Misu, T, Fujihara, K, Nakashima, I, et al. Pure optico-spinal form of multiple sclerosis in Japan. *Brain* 2002; **125**:2460-8.
30. Bizzoco, E, Lolli, F, Repice, AM, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol* 2009; **256:**1891-8.
31. Weinshenker, BG, Wingerchuk, DM, Nakashima, I, et al. (2006) OSMS is NMO, but not MS: proven clinically and pathologically. *Lancet Neurol* 2006; **5:**110-11.
32. Yamasaki, K, Horiuchi, I, Minohara, M, et al. HLA-DPB1*0501-associated opticospinal multiple sclerosis: clinical, neuroimaging and immunigenetic studies. *Brain* 1999; **122:**1689-96.
33. Cabrera-Gomez, JA, Kurtzke, JF, Gonzalez-Quevedo, A, et al. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol* 2009; **256:**35-44.
34. de Seze, J, Stojkovic, T, Ferriby, D, et al. Devic's neurmyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci* 2002; **197:**57-61.
35. Banwell, B, Tenembaum, S, Lennon, VA, et al. Neuromyelitis optica in the elderly. *Arch Neurol* 1984; **41:**247-51.
36. Barbieri, F, Buscaino, GA. Neuromyelitis optica in the elderly. *Acta Neurol (Napoli)* 1989 **41:** 670-2.
37. Barbieri, F, Buscaino, GA. Neuromyelitis optica in the elderly. *Acta Neurol (Napoli)* 1989; **11:**247-51.
38. Lotze, TE, Northrop, JL, Hutton, GJ, et al. Spectrum of pediatric neuromyelitis optica. *Pediatrcis* 2008; **122**:e1039-e1047.
39. Confavreux, C, Vukusic, S. The clinical epidemiology of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2008; **18:**589-622, ix-x.
40. Wingerchuk, DM, Wenshenker, BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003; **60:**848-53.
41. Wingerchuk, DM, Pittock, SJ, Luchinetti, CF, et al. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007; **68:**603-5.
42. Merle, H, Olindo, S, Bonnan, M, et al. Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. *Ophalmology* 2007; **114:**810-15.
43. Mandler, RN, Davis, LE, Jeffrey, DR, et al. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993; **34**:162-8.

44. Fardet, L, Genereau, T, Mikaeloff, Y, et al. Devi's neuromyelitis optica: study of nine cases. *Acta Neurol Scand* 2003; **108**:193-200.
45. de Seze, J, Blanc, F, Jeanjean, L, et al. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2008;**65:**920-3.
46. Naismith, RT, Tutlam, NT, Xu, J, et al. Optical coeherence tomography differs in neurmyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology* 2009; **72**:1077-82.
47. Nakamura, M, Miyazawa, I, Fujihara, K, et al. Preferential spinal gray matter involvement in neuromyelitis optica. An MRI study. *J Neurol* 2008; **255**:163-70.
48. Sellner, J, Luthi, N, Buhler, R, et al. Acute partial transverse myelitis: risk factors for conversion to multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2008; **15**:398-405.
49. Cordonnier, C, de Seze, J, Bretear G, et al. Prospective study of patients presenting with acute partial transverse myelopathy. *J Neurol* 2003; **250:**1447-52.
50. Misu, T, Fujihara, K, Nakashima, I, et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; **65:**1479-82.
51. Pittock, SJ, Lennon, VA, Krecke, K, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006; **63:**390-6.
52. Wingerchuk, DM, Lennon, VA, Pittock, SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis otpica. *Neurology* 2006; **66:**1485-9.
53. Magana, SM, Mattiello, M, Pittock, SJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2009;**72:**712-17.
54. Poppe, AY, Lapierre, Y, Melancon, D, et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler* 2005; **11:**617-21.
55. Blanc, F, Zephir, H, Lebrun, C, et al. Cognitive functions in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2008; **65:**58-64.
56. Vernant, JC, Cabre, P, Smadja, D, et al. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome. *Neurology* 1997; **48:**58-64.
57. Cabre, P, Gonzalez-Quevedo, A, Bonnan, M, et al. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and predictors of death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80:**1162-4.
58. Johnson, G, Miller, DH, MacManus, D, et al. STIR sequnces in NMR imaging of the optic nerve. *Neuroradiology* 1987; **29**:238-45.
59. Kupersmith, MJ, Alban, T, Zeiffer, B, et al. Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. *Brain* 2002; **125:**812-22.
60. Cabrera-Gomez, JA, Quevedo-Sotolongo, L, Gonzalez-Quevedo, A, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in relapsing neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;**13:**186-92.
61. Krampla, W, Aboul-Enein, F, Jecel, J, et al. Spinal cord lesions in patients with neuromyelitis optica: a retrospective long-term MRI follow-up study. *Eur Radiol* 2009; **19:**2535-43.
62. Filippi, M, Rocca, MA, Moiola, L, et al. MRI and magnetization transfer imaging changes in the brain and cervicalcord of patients with Devic's neuromyelitis optica. *Neurology* 1999; **53:**1705-10.
63. Nakashima, I, Fujihara, K, Miyazawa, I, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77:**1073-5.
64. Sellner, J, Luthi, N, Schupbach, WM, et al. Diagnostic workup of patients with acute trasnverse myelitis: spectrum of clinical presentation, neuroimaging and laboratory findings. *Spinal Cord* 2009; **47:**312-17.
65. Pittock, SJ, Weinshenker, BG, Lucchinetti, CF, et al. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006; **63:**964-8.
66. Cabrera-Gomez, J, Saiz-Hinarejos, A, Graus, F, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in acute relapses of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 2008; **14**:248-51.
67. Li, Y, Xie, P, Lv, F, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in neuromyelitis optica. *Acta Neurol Scand* 2008; **118:**218-25.
68. McKeon, A, Lennon, VA, Lotze, T, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology* 2008; **71:**93-100.
69. Nakamura, M, Misu, T, Fujihara, K, et al. Occurence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009; **15**695-700.

70. Ito, S, Mori, M, Makino, T, et al. 'Cloud-like'enhancement is a magnetic resonance imaging abnormality specific to neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2009; **66**:425-8.
71. Correale, J, Fiol, M. Activation of tumoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica. *Neurology* 2004; **63:**2363-70.
72. Bichuetti, DB, Rivero, RL, Oliveira, DM, et al. Neuromyelitis optica: brain abnormalities in a Brazilian cohort. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; **66:**1-4.
73. Milano, E, Di Sapio, A, Malucchi, S, et al. Neuromyelitis optica: importance of cerebrospinal fluid examniantion during relapse. *Neurol Sci* 2003; **24:**130-3.
74. Bergamaschi, R, Tonietti, S, Franciotta, D, et al. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis differences in repeated cerebrospinal fluid examninations. *Mult Scler* 2004; **10:**2-4.
75. Jarius, S, Franciotta, D, Bergamaschi, R, et al. Polyspecific, antiviral immune response distinguishes multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79:**1134-6.
76. Miyazawa, I, Nakashima, I, Petzold, A, et al. High CSF neurofilament heavy chain levels in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007; **68**:865-7.
77. Misu, T, Takano, R, Fujihara, K, et al. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80:**575-7.
78. Kanzaki, M, Mochizuki, H, Ogawa, G, et al. Clinical features of opticospinal multiple sclerosis with anti-aquaporin 4 antibody. *Eur Neurol* 2008; **60:**37-42.
79. Graber, DJ, Levy, M, Kerr, D, et al. Neuromyelitis optica pathogemesis and aquaporin 4. *Neuroinflammation* 2008; **5**:22.
80. Tait, MJ, Saadoun, S, Bell, BA, et al. Water movements in the brain: role of aquaporins. *Trends Neurosci* 2008; **31:**37-43.
81. Tani, T, Sakimura, K, Tsujita, M, et al. Identification of binding sites for anti-aquaporin 4 antibodies in patients with neuromyelitisoptica. *J Neuroimmunol* 2009; **211**:110-13.
82. Kinoshita, M, Nakatsuji, Y, Moriya, M, ey al. Astrocytic necrosis is induced be anti-aquaporin-4 antibody-positive serum. *Neuroreport* 2009; **20:**508-12.
83. Kinoshita, M, Nakatsuji, Y, Kimujra, T, et al. Neuromyelitis optica: passive transfer to rats by human immuniglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; **386:**623-7.
84. Bennett, L, Lam, C, Reddy Kallury, S, et al. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodiea in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2009; **66**(5):617-29.
85. Fazio, R, Malosiu, ML, Lampasona, V, et al. Antiaquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica patients. *Mult Scler* 2009, **15:**1153-63.
86. Waters, P, Vincent, A. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: current status of the assays. *Int MS J* 2008; **15:**99-105.
87. Marignier, R, De Seze, J, Vukusic, S, et al. NMO-IgG and Devic's neuromyelitis optica: a French experience. *Mult Scler* 2008; **14:**440-5.
88. Takahashi, T, Fujihara, K, Nakashima, I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007; **130:**1235-43.
89. Paul, F, Jarius, S, Aktas, O, et al. Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PloS Med* 2007; **4:**e133.
90. McKeon, A, Fryer, JP, Apiwattanakul, M, et al. Diagnosis of neuromyelitis spectrum disorders: comaparative sensitivities and specifities of immunohistochemical and immunoprecipitation assays. *Arch Neurol* 2009; **66:**1134-8.
91. Saiz, A, Zuliani, L, Blanco, Y, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO). Application in a series of suspected patients. *J Neurol* 2007; **254:**1233-7.
92. Nishiyama, S, Ito, T, Misu, T, et al. A case of NMO seropositive for aquaporin-4 antibody more than 10 years before onset. *Neurology* 2009; **72:**1960-1.
93. Jariu, S, Aboul-Enein, F, Waters, P, et al. Antibody ti aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008; **131**:3072-80.
94. Hinson, SR, McKein, A, Fryer, JP, et al. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin-4-expressing cells. *Arch Neurol* 2009***66:****1164-7*.
95. Smith, CH, Waubant, E, Langer-Gould, A. Absence of neuromyelitis optica IgG antibody in an active relapsing-remitting multiple sclerosis population. *J Neuroophtalmol* 2009; **29:**104-6.

96. Scott, TF, Kassab, SL, Pittock, SJ. Neuromyelitis optica IgG status in acute partial transverse myelitis. *Arch Neurol* 2006; **63:**1398-400.
97. Ravaglia, S, Bastianello, S, Franciotta, D, et al. NMO-IgG-negative repasing myelitis. *Spinal Cord* 2009; **47:**531-7.
98. Klawiter, EC, Alvarez, E, III, Xu, J, et al. NMO-IgG detected in CSF in seronegative neuromyelitis optica. *Neurology* 2009; **72:**1101-03.
99. Miller, DH, Weinshenker, BG, Filippi, M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; **14:**1157-74.
100. Pittock, SJ. Neuromyelitis optica: a new perspective. *Semin Neurol* 2008; **28:**95-104.
101. Furukawa, Y, Yoshikawa, H, Yachie, A, et al. Neuromyelitis optica associated with myastenia gravis: characteristic phenotype in Japanese population.*Eur J Neurol* 2006;**13:**655-8.
102. Gold, R, Linington, C. Devic's disease: bridging the gap between laboratory and clinic. *Brain* 2002; **125:**1425-7.
103. Hui, AC, Wong, RS, Ma, R, et al. Recurrent optic neuromyelitis with multiple endocrinopathies and autoimmune disorders. *J Neurol* 2002; **249**:784-5.
104. Petravic, D, Habek, M, Supe, et al. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathis: a new syndrome or just a coincidence? *Mult Scler* 2006;**12:**1475-6.
105. Kira, J, Kawano, Y. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies. *Neurology* 1997; **49**:1475-6.
106. Komolafe, MA, Komolafe, EO,Smmonu, TA, etal. New onset neuromyelitis optica in a young Nigerian woman with possible antiphospholipid syndrome: a case report. *J Med Case Reports* 2008; **2:**348.
107. Birnbaum, J, Kerr, D. Devic's syndrome in a woman with systemic lupus erythematosus: diagnostic and therapeutic implications of testing for the neuromyelitis optica IgG autoantibody. *Arthristis Rheum* 2007; **57:**347-51.
108. Ferreira, S, Marques, P, Carneiro, E, et al. Devic's syndrome in systemic lupus erythematosus and probable antiphospholipid syndrome, *Rheumatology* (*Oxford)* 2005; **44:**693-5.
109. Chan, AY, Liu, DT, Devic's syndrome in systemic lupus erytematosus and probable anthiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; **45:**120-1; **author reply 121.**
110. Mechta, LR, Samuelson, MK, Kleinen, AK , et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder in a patient with systemic lupu erythematosus and anti-phospholipid antibody syndrome. *Mult Scler* 2008;**14:**425-7.
111. Mochizuki, A, Hayashi, A, Hisahara, S, et al. Steroid responsive Devic's variant in Sjogren's syndrome. *Neurology* 2000; **54:**1391-2.
112. Lehnhardt, FG, Impekoven, P, Rubbert, A, et al. Recurrent longitudinal myelitis as primary manifestation of SLE. *Neurology* 2004; **63:**1976.
113. Jacob, A, Boggild, M, Neuromyelitis optica. *Pract Neurol* 2006; **6:**180-4.
114. Jacob, A, Matiello, M, Wingerchuk, DM, et al. Neuromyelitis optica: changing concepts. *J Neuroimmunol* 2007; **187:**126-38.
115. Rubiera, M, Rio, J, Tintore, M, et al. Neuromyelitis optica fiagnosis in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 2006; **66:**1568-70.
116. Weinshenker, BG, O'Brien, PC, Petterson, TM, et al. A radnomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; **46:**878-86.
117. Keegan, M, Pineda, AA, McClelland, RL, et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of respeons. *Neurology* 2002; **58:**143-6.
118. Llufriu, S, Castillo, J, Blanco, Y, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neuology* 2009; **73**:949-53.
119. Watanabe, S, Nakashima, I, Misu, T, et al. Therapeutics efficacy of plasma exchange in NMO-IgG positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; **13**:128-132.
120. Ruprecht, K, Klinker, E, Dintelmann, T, et al. Plasma exchange for sever optic neuritis treatment of 10 patients. *Neurology* 2004; **63**:1081-3.
121. Bonnan, M, Valentino, R, Olindo, S, et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associtaed with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2009; **15**:487-92.
122. Miyamotot, K, Kusunoki, S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *The Apher Dial* 2009; **13**:505-8.

123. Nozaki, I, Hamaguchi, T, Komai, K, eyt al. Fulminant Devic disease succesfully treated by lymphocitopheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**:1094-5.
124. Wingerchuk, DM, Weimshenker, BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2008; **10:**55-66.
125. Saida, T, Tashiro, K, Itoyama, Y, et al. Interferon beta-1β is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. *Neurology* 2005; **64:**621-30.
126. Warabi, Y, Matsumoto, Y, Hayashi, H. Interferon beta-1β exacerbaters multiple sclerosisi with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci* 2007; **252:**57-61.
127. Tanaka, M, Tanaka, K, Komori, M. Interferon beta (1β) treatment in neuromyelitis optica. *Eur Neurol* 2009; **62:**167-70.
128. Shimizu, Y, Yokoyama, K, Misu, T er al. Development of extensive brain lesions following intereferon beta therapy in relapsing neuromyelitis otpica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol* 2008; **255:**305-7.
129. Papeix, C, Vidal, JS, de Seze, J, et al. Immunospuppresive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; **13:**256-9.
130. Gartzen, K, Limmroth, V, Putzki, N. Relapsing neuromyelitis optica responsive to glatiramer acetate treatment. *Eur J Neurol* 2007; **1:**e12-e13.
131. Bakker, J, Metz, L. Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIG). *Can J Neurol Sci* 2004; **31**:265-7.
132. Magraner, MJ, Bosca, J, Simó-Castelló, M, et al. An open label study of the effects of intravenous immunoglobulin in neuromyelitis optica spectrum disorders. Manuscript.
133. Mandler, RN, Ahmed, W, Dencoff, JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednison and azathioprine. *Neurology* 1998; **51:**1219-20.
134. La Mantia, L, Mascoli, N, Milanese, C. Azathioprine. Safety profile in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2007; **28:**299-303.
135. Wingerchuk, DM, Weinshenker, BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2005; **7:**172-82.
136. Kilian, JM, Bressler, RB, Armstrong, RM, et al. Controlled pilot trial of monthly intravenous cyclophosphamide in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; **45**:27-30.
137. Bonnet, F, Mercie, P, Morlat, P, et al. Devic's neuromyelitis optica during pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus.*Lupus 1999;* **8:**244-7.
138. Arabshahi, B, Pollock, AN, Sherry, DD, et al. Devic disease in a child with primary Sjogren syndrome. *J Child Neurol* 2006; **21**:285-6.
139. Birnbaum, J, Kerr, D. Optic neuritis and recurrent myelitis in a woman with systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; **4:**381-6.
140. Mok, CC, To, CH, Mak, A, et al. Immunoablative cyclophosphamide for refractory lupus-related neuromyelitis optica. *J Rheumatol 2008*; **35:**172-4.
141. Stojanovich, L, Stojanovich, R, Kostich, V, et al. Neuropsychiatric lupus favourable response to low dose i.v. cyclophosphamide and prednisolone (pilot study). *Lupus* 2003; **12**:3-7.
142. La Mantia, L, Milanese, C, Mascoli, N, et al. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1, CD002819.
143. Minagar, A, Sheremata, WA. Treatment of Devic's disease with methotrxate and prednisone. *Int J MS Care* 2000; **2:**39-43.
144. Weinstock-Guttman, B, Ramanathan, M, Lincoff, N, et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* 2006; **63**:957-63.
145. Ellis, R, Boggild, M. Therapy-related acute leukaemia with mitoxantrone: what is the risk and can we minimise it? *Mult Scler* 2009; **15:** 505-8.
146. Jacob, A, Matiello, M, Weinshenker, BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 2009; **66:**1128-33.
147. Falcini, F, Trapani, S, Ricci, L, et al. Sustained improvement of a girl affected with Devic's disease over 2 years of mycophenolate mofetil treatment. *Rheumatology (Oxford)*2006; **45:**913-15.
148. Watanabe, S, Misu, T, Miyazawa, I, et a;. Low-dose corticosteroidis reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analisis. *Mult Scler* 2007; **13:**968-74.
149. Jacob, A, Weinshenker, BG, Violich, I, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008; **65**1443-8.

150. Cree, BA, Lamb, S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; **64**: 1270-2.
151. Kimby, E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev i2005; **31:***456-73.
152. Joseph, FG, Scolding, NJ. Nurolupus. *Pract Neurol* 2010; **10**:4-15.
153. Bertsias, G, Ioannidis, JP, Boletis, J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for Intenational Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; **67:**195-2005.
154. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis Rheum* 1999; **42**:1785-96.
155. Henze, T, Rieckmann, P, Toyka, KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol* 2006; **56:**78-105.