



Neuromielitis óptica. Actualización de los conceptos clínicos y fisiopatológicos de la enfermedad

Juan Ignacio Rojas, Sergio Javier González, Liliana Patrucco y Edgardo Cristiano

INTRODUCCIÓN

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante autoinmune del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por afectar principal y selectivamente los nervios ópticos y la médula espinal.¹⁻³

El síndrome de NMO fue primeramente descrito a fines del siglo XIX por Albut, quien informó acerca de un paciente con un “trastorno autonómico de los ojos” (sic) al que posteriormente se le desencadenó un episodio agudo de paraplejía catalogado como mielitis.⁴ Veinte años más tarde, Eugene Devic y su colega Gault describieron 16 casos recolectados de la literatura, que sumaron a un caso propio, de pacientes en los que se les habían manifestado casi simultáneamente episodios de neuritis óptica (NO) y mielitis.⁵ Desde ese entonces se denominó al cuadro como NMO de Devic, enfermedad de Devic o simplemente NMO.

Durante muchos años se consideró a la NMO como un síndrome monofásico, caracterizado por presentarse con episodios de NO bilaterales y la ocurrencia de mielitis severas casi simultáneamente o en una sucesión rápida y sin repetición de los eventos índices (NO y mielitis) en el tiempo.⁶ A medida que se fue evaluando mejor a los individuos afectados, se fueron reconociendo pacientes con ataques clínicos separados en el tiempo al menos en meses e incluso en años en algunos casos, imitando en muchos de ellos el curso de brotes y remisiones de la esclerosis múltiple (EM).^{6,7} Esto último llevó a postular que la enfermedad era una variante de la EM.

En la actualidad la NMO es reconocida principalmente como una enfermedad desmielinizante recurrente y no monofásica como en un principio fue catalogada. Respecto de su asociación con la EM, en años recientes tras avances en la investigación clínica y molecular, se han definido algunos conceptos y aclarado algunos aspectos de la enfermedad que la diferencian de la EM.⁸⁻¹⁰ Estos datos consisten en hallazgos de resonancia magnética (RM), inmunológicos y patológicos, que permiten hoy en día establecer a las claras las diferencias entre estas dos entidades.¹¹ Es de remarcar a este fin, la importancia del aspecto inmunológico en el avance de la comprensión, clasificación y

pronóstico de la NMO.¹² Este avance incluyó la identificación de una inmunoglobulina conocida como IgG-NMO, un autoanticuerpo, en el suero de casi la totalidad de los pacientes afectados con NMO así como en pacientes con formas parciales de la afectación (NO recurrentes sin mielitis, mielitis recurrentes sin NO y la forma óptico-espinal de EM frecuente en Japón).¹³ Esta positividad de la IgG-NMO permitió separar a la NMO y las entidades relacionadas de la EM.^{12,13}

Es así pues como la NMO presenta aspectos clínicos, evolutivos, radiológicos, inmunológicos y terapéuticos únicos, característicos y distintivos tanto de la EM como de otros procesos autoinmunes que se manifiestan con afectación óptica-medular.⁶ Esas características deben ser conocidas y consideradas en todo su aspecto al momento del diagnóstico clínico, el seguimiento, así como al momento de la decisión terapéutica para poder proporcionarles a los pacientes afectados el tratamiento adecuado.

Considerando lo precedente, el objetivo de este trabajo es revisar los aspectos clínicos, evolutivos, epidemiológicos, inmunopatológicos y terapéuticos de la NMO, enfatizando el papel de los IgG-NMO en la etiología, fisiopatología, diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA NMO

La forma recurrente de NMO, en la cual se presentan episodios de NO y mielitis separados en el tiempo, es más frecuente en mujeres que en hombres, con una razón de 5:1 de mujeres a hombres.⁶ En contraste, la forma monofásica de NMO afecta a hombres y mujeres por igual. La edad media de comienzo es a los 39 años aproximadamente, siendo considerablemente mayor la edad de inicio comparada con la forma brotes y remisiones de EM.² Asimismo, se han informado casos pediátricos con un curso tanto monofásico como recurrente y también casos en etapas más avanzadas de la vida.^{14,15}

Si bien los casos en pacientes caucásicos constituyen la mayoría en las series informadas, la NMO es relativamente frecuente en poblaciones no blancas y poblaciones con mínima contribución europea a su composición genética, tales como la población afrobrasileña (15% de los casos

de enfermedades desmielinizantes),¹⁶ indios occidentales (27%)⁸ y japoneses (20 al 30%).¹⁶

Se estima que la incidencia de la enfermedad es menor a 0.5 casos por 100 000 habitantes por año y su prevalencia es de 2 casos cada 100 000 habitantes.¹

ASPECTOS GENÉTICOS DE LA NMO

Existen algunos informes de casos familiares de NMO pero no *pedigrees* multigeneracionales. Esto quizás hable de un patrón de herencia complejo o una baja penetrancia de los alelos afectados en la NMO.⁶

En cuanto a la asociación con los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), los estudios llevados a cabo son muy escasos y han sido realizados primariamente en Japón. En estos trabajos se estableció que los alelos asociados con el riesgo de desarrollar la enfermedad incluyen a los genes de clase II DPB1*0501; sin embargo, la sobreexpresión de este alelo en la población japonesa en general dificulta el análisis de asociaciones en esta población, no permitiendo hasta la fecha poder identificar un alelo que confiera riesgo de desarrollar la enfermedad como ocurre en EM y otras enfermedades autoinmunes.¹⁷

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA NMO

La manifestación distintiva de la entidad NMO es la ocurrencia ya sea consecutiva o simultánea de NO (unilateral o bilateral) y la presencia de mielitis longitudinal extensa (MLE). La NO en NMO tiende a ser más severa, con un mayor deterioro en la agudeza visual residual cuando se la compara con los episodios de NO en EM u otras entidades. Las características tales como el dolor, el déficit visual, los fenómenos positivos y autonómicos no difieren de otras entidades.^{1,2,6}

La afectación medular suele presentarse como una mielitis transversa completa con debilidad bilateral de miembros superiores e inferiores dependiendo siempre del sitio de afectación medular, compromiso sensitivo y disfunción esfinteriana. Habitualmente se presentan dolores de tipo radicular. Si bien no es tan frecuente, puede ocurrir que se comprometa el tronco cerebral, como una extensión de la mielitis cervical, pudiendo causar en casos severos la falla respiratoria y la muerte.³

Luego del evento índice de NO y MLE que determinan el diagnóstico de NMO, tal vez no ocurra un nuevo evento (curso monofásico) o como sucede en la mayoría de los casos aparezca un nuevo brote de NO y/o MLE, separados por un intervalo de meses o años.¹¹

En los pacientes con NMO, el curso recidivante se asocia con el sexo femenino, mayor edad al inicio, mayor intervalo de tiempo entre los dos eventos índices y la presencia de procesos autoinmunes sistémicos.¹¹

Es importante remarcar con respecto a los síntomas clínicos de la afectación que, si bien la presencia de síntomas

fuera de los presentes por afectación de los nervios ópticos y la médula espinal es extremadamente rara, puede ocurrir con el correr del tiempo. Estos síntomas incluyen la presencia de vértigo, parestesias faciales, nistagmo, cefalea y temblor postural. Existen escasos informes que describen la presencia de paresias extraoculares, ataxia, convulsiones, disartria, encefalopatía y disautonomías como síntomas asociados a la afectación óptica medular en NMO. Sin embargo, esa presencia no es del todo clara etiológicamente y su observación obliga a buscar otras causas en la práctica habitual.¹⁸

NEUROIMÁGENES EN NMO

Casi sistemáticamente, si se realiza una resonancia magnética (RM) durante el ataque agudo (dentro de días o semanas), se puede observar una lesión medular extensa (frecuentemente el segmento cervical bajo y el dorsal alto), que sobrepasa los tres segmentos de longitud de afectación. Esta imagen constituye la prueba diagnóstica más específica para NMO.¹¹

La imagen muestra principalmente edema medular y realce con contraste en la zona afectada, el cual puede persistir durante meses. Durante el seguimiento, los estudios de RM muestran ausencia de la captación de realce en la zona afectada y la presencia de atrofia del cordón medular con cavitación de este, similar a lo observado en una cavidad siringomiélica. Las lesiones observadas inicialmente pueden resolverse completamente o dejar zonas hiperintensas secuelas en la secuencia de T2.^{2,19-22}

En el cerebro, habitualmente se observa un realce con el contraste a nivel de los nervios ópticos durante el episodio agudo, de extensión variable y ocasionalmente extendido hasta el quiasma óptico, indicando el sitio de lesión central cerebral²² (Fig. 1).

Al comienzo de la enfermedad, el parénquima cerebral está respetado, más allá de la lesión sobre los nervios ópticos que puede ser observada, o puede mostrar algunos cambios inespecíficos en la sustancia blanca subcortical, los cuales no cumplen los criterios de Barkhof de EM por resonancia.²²

Con el correr del tiempo se suelen observar a nivel cerebral lesiones parenquimatosas localizadas principalmente a nivel del tronco cerebral, diencéfalo, hipotálamo y regiones periventriculares. Todas estas zonas corresponden a zonas con una alta carga de acuaporina 4, *target* inmunológico del anticuerpo. IgG-NMO^{1,21,22} (Fig. 2). Más allá de estas lesiones observadas en la RM a nivel cerebral, ninguna de ellas suele ser sintomática a diferencia de lo que suele ocurrir en EM.

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR) EN NMO

El LCR obtenido durante el ataque agudo de NMO usualmente revela una elevación de las proteínas totales (> 40 mg/dL) y pleocitosis por encima de 50 células por campo,

predominantemente neutrófilos.² Esta es una característica distintiva de la NMO cuando se la compara con la EM. Las bandas oligoclonales, que suelen aparecer en más del

90% de los pacientes con EM, están presentes en menos del 20% de los casos de NMO, y constituyen otra característica distintiva.²

Figura 1. Lesiones medular (A) extensa longitudinal y del quiasma óptico (B) en pacientes con neuromielitis óptica.

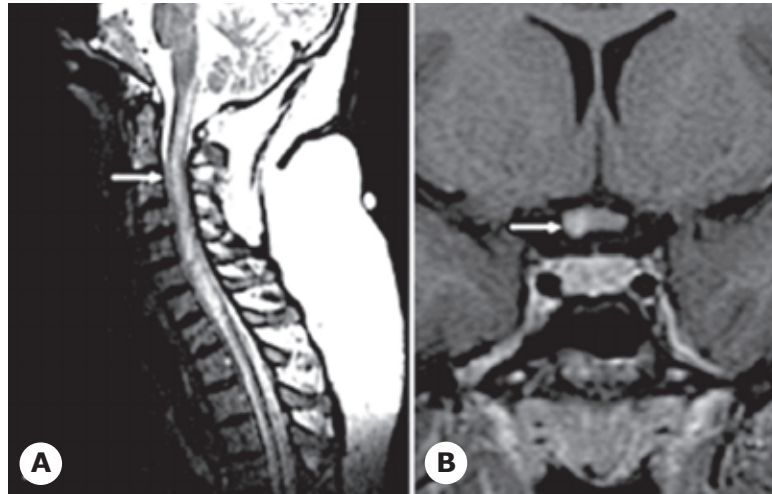
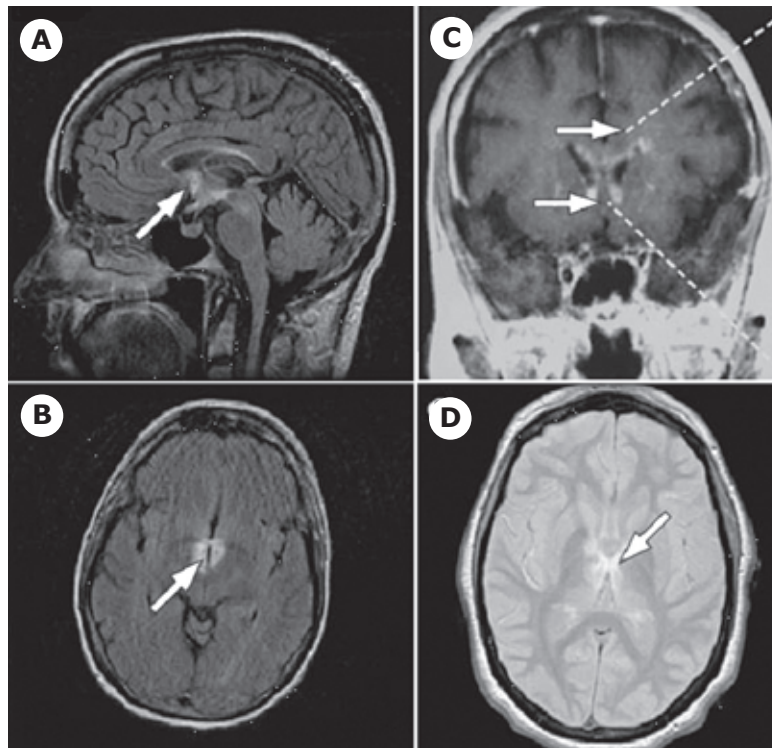


Figura 2. Lesiones cerebrales observadas en resonancia magnética correspondientes a zonas de alta densidad de AQP-4.



Localización típica de las lesiones cerebrales vistas en RM en pacientes con neuromielitis óptica. **A.** Corte sagital FLAIR con hiperintensidad a nivel del 3^{er} ventrículo con extensión al hipotálamo. **B.** Corte axial FLAIR con hiperintensidad a nivel del 3^{er} ventrículo. **C.** Imagen coronal con contraste con realce subependimaria de las extensiones frontales de los ventrículos laterales. **D.** Hiperintensidad a nivel diencefálico en corte axial de T2.

INMUNOPATOLOGÍA Y PATOGÉNESIS DE LA NMO: PAPEL DE LAS AQP-4, LOCALIZACIÓN EN EL SNC Y FUNCIÓN

El diagnóstico de NMO ha sido facilitado considerablemente por el descubrimiento de la IgG-NMO.¹² Este anticuerpo es una IgG específica contra el canal de agua acuaporina 4 (AQP-4), presente en el túbulo distal del riñón, las células parietales del estómago y el SNC²³ (Tabla 1).

La AQP-4 es un canal de agua localizado en pies de los astrocitos, las principales células gliales del SNC.¹³ Estudios en ratones *knockout* para el gen de AQP-4 y líneas celulares transfectadas de AQP-4 confirmaron a esta proteína como el *target* estructural de la IgG-NMO en pacientes seropositivos.¹³

La AQP-4 es un canal de agua regulado por ósmosis bidireccional que pertenece a la subfamilia de las acuaporinas de los mamíferos, los cuales son impermeables al glicerol y a los aniones. La estructura proteica consiste en 6 hélices de membrana y 2 hélices permeables transmembrana que determinan la selectividad por las moléculas de agua. La AQP-4 se encuentra en toda la superficie de los astro-

citos, pero su mayor concentración ocurre en los extremos perivasculares y peripial de estos en contacto directo con la laminina basal del endotelio y la piamadre, respectivamente.²⁴ La AQP-4 ha sido también detectada en la membrana de las células endoteliales pero no en las neuronas, los oligodendrocitos o las células del epitelio coroideo. Datos recientes sugieren que la AQP-4 está expresada prominentemente dentro del nervio óptico, tronco cerebral y sustancia gris del cordón medular comparados con otras regiones del cerebro, en congruencia con los sitios de lesión observados desde la clínica y las imágenes. La región periventricular y el hipotálamo también son sitios de alta expresión AQP-4.^{12,24}

Poco se sabe con respecto a las consecuencias de la lesión de las AQP-4, aunque esta podría interferir en el desplazamiento de agua entre el espacio cerebral y el espacio perivascular.²⁵

La existencia de anticuerpos altamente específicos en NMO sugieren fuertemente que la inmunidad humoral desempeña un papel sustancial en esta condición.

Los anticuerpos anti-AQP-4 tendrían la capacidad de unirse a los dominios extracelulares de la AQP-4. Esta unión de IgG1, y en menor cantidad de IgG4, activaría el complemento demostrado por el depósito de C3b o la presencia de C9neo en estas zonas.²³

Tal activación inmunológica llevaría a una lesión localizada y a una pérdida de AQP-4. Esta pérdida marcada de AQP-4 con lesión de la médula espinal ha sido demostrada recientemente y llevaría a un deterioro en el manejo del agua por parte del astrocito y la consecuente lesión desmielinizante osmótica junto con la lesión localizada por componentes inmunológicos activos en dichas zonas afectadas.²³

Si bien esta teoría es la que prevalece como causal del daño en NMO en la actualidad, muchas evidencias son cir-

Tabla 1. Criterios diagnósticos de neuromielitis óptica (NMO)

Criterios diagnóstico propuestos para NMO (Wingerchuk, 2006)	
Neuritis óptica	
Mielitis aguda	
Al menos dos de los siguientes tres criterios de soporte:	
1. Lesión espinal contigua de al menos 3 segmentos.	
2. Lesiones cerebrales evidenciadas por RM que no cumplan criterios de esclerosis múltiple.	
3. La presencia de NMO-IgG	

RM, resonancia magnética.

Tabla 2. Características diferenciales entre neuromielitis óptica (NMO) y esclerosis múltiple (EM)

	EM	NMO
Curso clínico	85% brotes y remisiones 15% primaria progresiva	Comienzo siempre con brotes y remisiones. 80-90% curso con brotes. 10-20% curso monofásico
Edad de comienzo	29 años	39 años
Sexo (F:M)	2:1	5:1
Curso secundario progresivo	Común	Infrecuente
RM de cerebro	Lesiones de sustancia blanca periventriculares	Usualmente normal. Ocasionalmente lesiones de sustancia blanca inespecíficas periventriculares, hipotalámicas, cuerpo calloso y de tronco cerebral
RM de médula espinal	Lesiones medulares de menos de 3 segmentos de extensión	Lesiones longitudinales extensas de más de 3 segmentos
Bandas oligoclonales en LCR	85%	15-30%
Citología de LCR	Moderada pleocitosis con predominio de células mononucleares	Pleocitosis importante con predominio de células polimorfonucleares

RM, resonancia magnética; LCR, líquido cefalorraquídeo

cunstanciales y no pueden explicar completamente la totalidad de observaciones realizadas a la fecha respecto del proceso de edema y necrosis que lleva a la pérdida irreversible de la función en la mayoría de los casos.²³

DIAGNÓSTICO

Ante un paciente que se presenta con un episodio de NO y/o MLE se debe sospechar la entidad NMO y por lo tanto una serie de evaluaciones deben ser llevadas a cabo con el fin de arribar a un diagnóstico certero de NMO.

Este diagnóstico se establece cuando se cumplen los criterios diagnósticos de NMO establecidos en 1999 y actualizados en 2006 para NMO.^{2,11} Para ello se debe considerar lo siguiente durante el proceso de evaluación:

- Está recomendada la evaluación de la presencia de autoanticuerpos séricos. Estos habitualmente se hallan presentes en títulos bajos. Aproximadamente el 50% de los pacientes los presentan de manera ya sea clínica o subclínica. Sin embargo, el más importante de los anticuerpos séricos que se buscará es sin duda la presencia de IgG-NMO que acercará al diagnóstico clínico del proceso.
- Los potenciales evocados visuales ocasionalmente pueden detectar las lesiones subclínicas del nervio óptico cuando el examen físico y la historia no lo muestran afectado.
- La RM del cerebro es un estudio de suma utilidad en pacientes con sospecha de NMO. La ausencia de lesiones en el parénquima cerebral (excluyendo los nervios ópticos) o la presencia de lesiones inespecíficas en la sustancia blanca que no cumple con los criterios para EM soportan el diagnóstico de NMO. Algunos pacientes con enfermedad recidivante acumulan con el tiempo lesiones en la sustancia blanca, pero estas tienden a ser inespecíficas y puntiformes (localizadas en el tronco cerebral y diencéfalo) y periventriculares.
- Durante los episodios agudos de NO, la RM puede mostrar realce y edema de ellos mismos o del quiasma.
- Los episodios de mielitis en NMO se acompañan de lesiones extensas en la RM medular, con edema y realce con el contraste. Esa lesión se extiende longitudinalmente por más de 3 segmentos habitualmente. Con el tiempo, el realce y el edema desaparecen y conducen a una atrofia medular persistente. Típicamente las lesiones se encuentran en la parte central de la médula.
- El LCR también puede ser de utilidad al mostrar ocasionalmente un aumento de las células, por encima de 50 por campo aproximadamente con predominio neutrofilico. Es importante y distintiva en cierta forma la escasa frecuencia con que las bandas oligoclonales se observan en NMO a diferencia de la EM, donde están presentes en más del 90% de los pacientes aproximadamente (Tabla 2).

- Con todos estos estudios apoyados en la clínica y en la historia, se evalúa si los pacientes cumplen con los criterios diagnósticos de NMO actuales y se llega finalmente al diagnóstico (véase Tabla 1).

PRONÓSTICO DE LA NMO

Aproximadamente el 80% de los pacientes con NMO tienen un curso recidivante de NO y MLE.¹ La recidiva ocurre dentro del año en el 60% de los pacientes y en el 90% dentro de los 3 años.² La mayoría de las recidivas de NMO empeoran con el correr de los días y luego mejoran lentamente en las semanas y meses siguientes después que el máximo déficit clínico ha sido alcanzado.²

Considerando lo precedente y analizando las distintas series, el pronóstico de la enfermedad es usualmente malo en los pacientes que presentan recidivas. A diferencia de la EM, la mayoría de los ataques son moderados o severos, las remisiones son usualmente incompletas y la discapacidad neurológica se acumula progresivamente.⁶ Más del 60% de los pacientes desarrollarán una pérdida visual severa a los 2 años del inicio y un severo trastorno en la capacidad ambulatoria dentro de los 5 años del inicio de la enfermedad. La mortalidad es de aproximadamente el 32% a los 5 años, siendo en casi todos los casos secundaria a la mielitis extensa cervical-bulbar, y compromete la función respiratoria de los pacientes.^{1,22}

Existen algunos predictores de peor pronóstico en los pacientes afectados: estos incluyen el número mayor de 2 recidivas en los primeros 2 años de enfermedad, la gran severidad del primer ataque y la presencia de enfermedades autoinmunes concomitantes tales como lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren.¹

Los eventos de NMO monofásicos son difíciles de diagnosticar ya que la recidiva puede acontecer décadas después del evento índice. Sin embargo, es menos probable que los pacientes con NO bilateral simultánea con mielitis recidiven respecto de los pacientes que presentan los eventos índices separados por un lapso de semanas o meses, presentando así un pronóstico favorable comparados con el curso recidivante de NMO.¹

TRATAMIENTO DE LA NMO

No se han realizado a la fecha ensayos clínicos que evalúen el tratamiento del episodio agudo o la prevención de la recidiva. Las recomendaciones terapéuticas están basadas en recomendaciones de expertos o experiencias favorables informadas por estos y, por lo tanto, no contienen una alta calidad de la evidencia como tampoco un alto grado de recomendación.⁶

La terapia de primera línea recomendada para el ataque agudo consiste en el uso de corticoides intravenosos en altas dosis, típicamente 1 g de metilprednisolona diario durante 5 días consecutivos iniciados tan pronto como sea posible.¹

La plasmaféresis es otra estrategia que debe ser considerada cuando los signos y síntomas clínicos progresan (o los síntomas severos, como la dificultad respiratoria) o no mejoran tras el uso de corticoides.²⁶ La remoción de grandes cantidades de plasma, incluidos anticuerpos, complejos inmunes y mediadores inflamatorios, constituye el mecanismo de acción probable de esta estrategia.²⁶

Los efectos beneficiosos de la plasmaféresis en procesos desmielinizantes agudos del SNC, incluida la NMO, fueron demostrados en un estudio controlado aleatorizado doble ciego.²⁷ Este estudio mostró una mejoría del 42% de los pacientes que recibieron el tratamiento con plasmaféresis comparados con aquellos que no lo recibieron.²⁷ Luego del tratamiento agudo, el tratamiento cuyo objetivo es prevenir la recidiva de estos episodios agudos debe ser iniciado tan pronto como el diagnóstico de NMO ha sido realizado.¹

Es también razonable iniciar tratamiento luego de un primer episodio de MLE en pacientes seropositivos para IgG-NMO ya que este marcador sérico ha probado ser un potente predictor de futuras recidivas.¹

El tratamiento de elección para este fin consiste en la inmunosupresión antes que la inmunomodulación de los pacientes ya sea con interferón beta o acetato de glatiramer. La azatioprina en dosis de 2.5-3 mg/kg/día ha demostrado ser eficaz usualmente en combinación con prednisona 1 mg/kg/día, este último permanente o temporariamente hasta que la azatioprina haya comenzado a ser eficaz.¹

El mofetil micofenolato (citostático de los LT y LB y supresor de la producción de anticuerpos) en dosis de 1-3 mg/kg/día podría ser eficaz como alternativa terapéutica inmunosupresora, pues alcanza su eficacia terapéutica más rápidamente.²⁸

Se han informado otras alternativas terapéuticas que incluyen el uso de mitoxantrone en dosis de 12 mg/m² trimestral por 2 años y el uso de Ig endovenosa en dosis de 2 g/kg mensuales, con resultados satisfactorios en un escaso número de pacientes.²⁹

Finalmente, basada en las observaciones fisiopatológicas

y el papel de la IgG-NMO, otra alternativa terapéutica consiste en el uso de rituximab en aquellos pacientes que han fallado con la terapia convencional. La dosis evaluada ha sido de 375 mg/m² semanal por cuatro semanas y un seguimiento con recuento de células B bimensual. Cuando estas se tornen detectables, se sugiere la reinfusión de rituximab en dosis de 1000 mg semanal durante dos semanas. Esta estrategia ha demostrado ser eficaz y bien tolerada por los pacientes, que muestran mejoría neurológica y sin nuevas recidivas.³⁰

Por su acción selectiva contra los LB esta alternativa podría ser una terapia eficaz en NMO que ha fallado al control inicial siempre considerando el riesgo de infecciones oportunistas y malignidades potenciales.³⁰

DISCUSIÓN

Aunque la NMO ha sido descrita más de un siglo atrás, pocos avances se han hecho para aclarar exactamente su etiología y fisiopatología.

En la última década ha resurgido el interés por esta discapacitante enfermedad. Ese interés ha llevado a la identificación del posible *target* antigénico y su anticuerpo (IgG-NMO antiacuaporina 4).

La localización precisa de ese *target* antigénico y su función exacta dentro del SNC no ha sido completamente aclarada así como qué papel desempeñaría en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, es claro que esta vía parece estar involucrada directamente con el proceso y que su identificación ha permitido no solo comenzar a aclarar la fisiopatología de la enfermedad, diferenciarla de la EM y establecer un pronóstico sino fundamentalmente optimizar parcialmente el tratamiento de los pacientes afectados, dirigiéndolo hacia un aspecto más racional, ya sea inmunosuprimiendo al paciente afectado o eventualmente bloqueando en él la producción de anticuerpos.

No obstante, se podría decir que este es solo el principio y mucho queda por descubrir acerca de esta afectación discapacitante y progresiva que en la actualidad ofrece muchos interrogantes y solo algunas respuestas.

REFERENCIAS

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):805-15.
2. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999;53(5):1107-14.
3. Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: what it is and what it might be. *Lancet.* 2003;361(9361):889-90. Errata en: *Lancet.* 2003;362(9383):582.
4. Albutt TC. On the ophthalmoscopic signs of spinal disease. *Lancet.* 1870;1(2420):76-8.
5. Devic E. Myelite subague complique de nevríte optique. *Bull Med.* 1894;8:1033-4.
6. Jacob A, Matiello M, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica: changing concepts. *J Neuroimmunol.* 2007;187(1-2):126-38.
7. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-6.
8. Cabre P, Heinzlef O, Merle H, et al. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology.* 2001;56(4):507-14.
9. de Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, et al. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2003;9(5):521-5.
10. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol.* 2004;251(1):47-52.

11. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66(10):1485-9.
12. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364(9451):2106-12.
13. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005;202(4):473-7.
14. Domingues RB, Kuster GW, Lanes F, et al. Recurrent neuromyelitis optica with diffuse central nervous system involvement: case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(2B):543-6.
15. Jouhadi Z, Ouazzani I, Abid A, et al. Neuromyelite optique de Devic et hepatite virale A. A propos d'une observation pediatrique. *Rev Neurol (Paris)*. 2004;160(12):1198-202.
16. Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, et al. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(4):429-35.
17. Fukazawa T, Yamasaki K, Ito H, et al. Both the HLA-CPB1 and -DRB1 alleles correlate with risk for multiple sclerosis in Japanese: clinical phenotypes and gender as important factors. *Tissue Antigens*. 2000;55(3):199-205.
18. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*. 2003;60(5):848-53.
19. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2006;63(3):390-6.
20. Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain*. 2007;130(Pt 5):1194-205.
21. 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(9):1073-5.
22. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol*. 2006;63(7):964-8.
23. Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(4):202-14.
24. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, et al. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci*. 1997;17(1):171-80.
25. Manley GT, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med*. 2000;6(2):159-63.
26. Lehmann HC, Hartung HP, Hetzel GR, et al. Plasma exchange in neuroimmunological disorders: Part 1: Rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders. *Arch Neurol*. 2006;63(7):930-5.
27. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999;46(6):878-86.
28. 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(7):913-5.
29. 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(7):957-63.
30. Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005;64(7):1270-2.