Neuromyelitis optica (Devicova nemoc) – vzácnější demyelinizace

MUDr. Petra Nytrová, MUDr. Jana Kopecká, MUDr. Dana Horáková

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze,

1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Neuromyelitis optica, známá také jako Devicova nemoc, je autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému charakterizované atakami optické neuritidy a myelitidy. Po objevu protilátek proti akvaporinu 4 (AQP4-IgG/NMO-IgG) specifických pro tuto chorobu se rozšířilo spektrum klinických příznaků tohoto onemocnění. Zejména se jedná o singultus se zvracením, parézu hlavových nervů a poruchy osmotické rovnováhy při postižení hypotalamu. Stanovení AQP4-IgG v séru spolu s magnetickou rezonancí mozku a míchy mají nezastupitelný význam v diagnostice tohoto onemocnění již v okamžiku první manifestace choroby. Na druhou stranu negativita protilátek AQP4-IgG diagnózu NMO nevylučuje, což pak v klinické praxi vyžaduje širší diferenciálně diagnostický postup.

Klíčová slova: neuromyelitis optica, AQP4-IgG, longitudinálně extenzivní myelitida.

Neuromyelitis optica (Devic's disease) – a rare demyelinating disease

Neuromyelitis optica, also known as Devic's disease is an autoimmune disease of the central nervous system characterized by attacks of optic neuritis and myelitis. After the discovery of disease specific antibodies against aquaporin 4 (AQP4-IgG/NMO-IgG) the spectrum of clinical symptoms of this disease was broadened. In particular, these symptoms include singultus, vomiting, cranial nerve palsy and disorders of osmotic balance in hypothalamus involvement. Determination of AQP4-IgG in serum along with magnetic resonance imaging of the brain and spinal cord are indispensable in diagnosis of this disease at the time of the first manifestation of the disease. On the other hand, AQP4 negativity does not exclude the diagnosis of NMO-IgG, which then requires a broader differential diagnosis in clinical practice.

Key words: neuromyelitis optica, AQP4-IgG, longitudinally extensive transverse myelitis.

Úvod

Neuromyelitis optica (NMO, Devicova nemoc) je autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující převážně zrakový nerv, míchu a méně často i mozkový kmen nebo jiné části mozku jako např. hypotalamus (1). Pohled na neuromyelitis optica se v posledních letech výrazně změnil. Na konci 19. století jej popsal Eugène Devic a jeho student Fernand Gault jako monofázicky probíhající onemocnění charakterizované souběžně nebo těsně po sobě probíhající myelitidou a bilaterální optickou neuritidou (ON). Takovouto klinickou manifestaci pozorujeme pouze asi u deseti případů. U většiny pacientů je průběh relaps

remitentní, mezi jednotlivými atakami postihujícími zrakový nerv a míchu může uplynout několik týdnů i let, medián intervalu mezi první a druhou atakou bývá 11 měsíců (2, 3). NMO byla po dlouhá desetiletí považována za variantu roztroušené sklerózy. K vyčlenění NMO jako samostatné jednotky výrazně přispěl objev protilátek proti akvaporinu-4 (AQP4-IgG také NMO-IgG) (4). Akvaporin-4 je vodní kanál exprimovaný zejména na astrocytech v oblasti hematoencefalické bariéry a také v oblasti subependymální a subpiální. Tyto protilátky nacházíme u více než 80 % pacientů s touto diagnózou, jsou pro ni specifické a hrají významnou roli v patogenezi této choroby (5).

Epidemiologie

Prevalence NMO není přesně známá, z dostupných údajů se ale zdá, že se v různých oblastech světa příliš neliší. Například v Japonsku, USA, Velké Británii a Dánsku se prevalence pohybuje v rozmezí 1,4–4,4/100 000 obyvatel (6). Pokud se podíváme na podíl NMO v rámci všech demyelinizačních onemocnění centrálního nervového systému (CNS) v daných geografických oblastech, pak nacházíme výrazné rozdíly. Neuromyelitis optica tvoří 30–40 % idiopatických demyelinizačních onemocnění CNS u asijské populace, u indoevropanů se vyskytuje v 1–2 % všech případů (6, 7). Onemocnění postihuje převážně ženy (v poměru

Obr. 1. MR míchy, intramedulárně přítomné rozsáhlé hypersignální ložisko vřetenovitého tvaru sahající od úrovně obratle C2 po C6 na T2 váženém obraze

Obr. 2. MR míchy – v úrovni obratlů Th2 až Th8 je intramedulárně patrné zvýšení signálu v T2 váženém obraze v centrální části míchy provázené atrofií hrudní míchy

8:1 vůči mužům), přičemž její první manifestace se může projevit prakticky v kterémkoliv věku, včetně pacientů v sedmém deceniu (3).

Patogeneze

Hlavním patogenetickým mechanismem je navázání AQP4-IgG na cílový antigen, tedy akvaporin-4 astrocytů v oblasti CNS, což vede zejména k aktivaci komplementu a přímému poškození astrocytů vznikem terminálního lytického komplexu. Štěpné produkty aktivované

Obr. 3. Záznam zrakových evokovaných potenciálů (VEP) při monokulární full field stimulaci strukturovaným podnětem levého oka zobrazuje axonálně-demyelinizační lézi v prechiasmatickém úseku zrakové dráhy u pacientky s NMO a anamnézou regredující optické neuritidy (ON). Atypický tvar NPN komplexu charakteru W. V porovnání s normálním záznamem před ON došlo k prodloužení latence vlny P100 o 10 % a snížení amplitudy až o 57 %

komplementové kaskády fungují chemotakticky pro leukocyty (4, 8, 9). V akutní fázi CNS infiltrují zejména aktivované neutrofilie a makrofágy, což vede k apoptóze nebo nekróze astrocytů, oligodendrocytů nebo axonální ztrátě. Změny nacházíme v šedé i bílé hmotě. V perivaskulárním prostoru variabilně nacházíme T a B lymfocyty, plazmatické buňky a eozinofilní granulocyty. Jedná se tedy o protilátky zprostředkované onemocnění a z pohledu patologa je NMO primární astrocytopatií se sekundárně indukovanou demyelinizací (10).

Klinický obraz

Nejčastější průběh je relaps remitentní s různými intervaly mezi jednotlivými atakami optické neuritidy (ON), myelitidy nebo méně časté rhombencefalitidy. U méně než 10 % pacientů je průběh monofázický, tzn. dle Devicova konceptu souběžně probíhající myelitidy a ON (2). Základní projevy onemocnění vychází ze zánětlivého poškození zrakového nervu a míchy. Mezi typické příznaky ON patří výpadky zorného pole, změna barvocitu, bolest za okem nebo snížení zrakové ostrosti až úplná amauróza. Příznaky ON se mohou začít projevovat akutně (v řádu několika hodin), jindy subakutně, s progresivní ztrátou vizu během několika týdnů (někdy i bez typické bolesti za okem při pohybu bulbem). Pro NMO je typická bilaterální ON. Myelitidy mohou probíhat jednak pod obrazem parciální, ale častěji kompletní míšní léze s parézou či plegií, hranicí čítá i sfinkterovými poruchami. Na NMO mohou upozornit paroxysmální tonické velmi bolestivé svalové spazmy trvající 20–45 sekund

(11), které velmi obtížně reagují na léky ovlivňující neuropatickou bolest a myorelaxancia. Úprava ataky závisí na rychlosti zahájení terapie od prvních příznaků a na věku pacienta (horší průběh pozorujeme u starších pacientů). U myelitidy často zůstává výrazný motorický deficit a sfinkterové poruchy i přes terapii vysokodávkovanými kortikoidy a plazmaferézami. Asi 50 % pacientů s relaps remitentní NMO v průběhu 5 let od počátku nemoci oslepne na jedno nebo obě oči nebo potřebují oporu při chůzi (11). Tato negativní prognóza se částečně zlepšila s novými terapeutickými přístupy. V osobní anamnéze pacientů velmi často nacházíme jiné autoimunitní onemocnění, které většinou předchází prvním neurologickým příznakům. Jedná se zejména o autoimunitní thyroditidu, Sjögrenův syndrom, systémový lupus erythematoses, myasthenii gravis a další (12). Těhotenství pacientek s NMO je rizikové, popisují se zejména ataky v 1. a 3. trimestru a v období po porodu.

Pomocné vyšetřovací metody

Protilátky proti AQP4 stanovené v séru pacientů jsou specifické pro toto onemocnění a nacházíme je u 80 % pacientů s NMO (5). Tyto protilátky jsou součástí diagnostických kritérií (tabulka 1). Již v okamžiku první ataky umožňují určit pacienty s definitivní diagnózou NMO nebo poruchu z jejího širšího spektra. Ideální načasování odběru je před zahájením léčby a v okamžiku ataky. Pokud je výsledek negativní a klinické podezření na onemocnění trvá, je vhodné s odstupem několika týdnů vyšetření opakovat nejlépe jinou laboratorní metodou,

Tab. 1. Revidovaná Wingerchukova kritéria pro neuromyELITIS optica z r. 2006. Pro stanovení diagnózy NMO je nutné naplnění obou hlavních kritérií a minimálně dvou ze tří kritérií vedlejších

Hlavní kritéria
■ Optická neuritida
■ Myelitida
Vedlejší kritéria
■ MR mozku s normálním nálezem nebo s nálezem lézí, které nenaplní Barkhofova kritéria pro roztroušenou sklerózu
■ Na T2 vážených obrazech MR míchy nacházíme lézi dosahující nebo přesahující 3 obratlové segmenty, tzv. longitudinálně extenzivní transverzální myelitida (LETM)
■ Pozitivita AQP4-IgG (NMO-IgG) v séru

než bylo původní stanovení. V České republice je v laboratořích používán komerčně dostupný kit s využitím detekce protilátek pomocí nepřímé imunofluorescence na AQP4 transfekovaných buňkách. U malé části pacientů může dojít k poklesu protilátek pod detekční limit v důsledku léčby nebo spontánně v období remise.

Vyšetření magnetickou rezonancí mozku a míchy je nezbytné pro stanovení diagnózy NMO. Na MR míchy u pacientů s myelitidou nacházíme typicky ložisko dosahující nebo přesahující tři obratlové segmenty a hovoříme pak o tzv. longitudinálně extenzivní myelitidě (LETM), která mívá v akutním stadiu na T2 vážených obrazech typicky vřetenovitý tvar (obrázek 1), typicky postihuje šedou i bílou hmotu a může se po podání kontrastní látky sytit. S odstupem od akutního stadia dochází k fragmentaci léze (obrázek 2) a u některých pacientů může dojít k jejímu vymizení nebo je přítomno jen syringomyelitické rozšíření centrálního kanálku. Časem se vyvíjí výrazná atrofie zejména v oblasti hrudní míchy (13). LETM není pro NMO specifická, v klinické praxi vidáme u pacientů na MR míchy také myelitidy kratší než 3 obratlové segmenty (3, 14).

Původní předpoklad normálního nálezu na MR mozku je již vyvrácen. V posledních letech řada autorů publikovala práce o změnách na MR mozku u pacientů s NMO. Pravděpodobnost změn na MR mozku koreluje s délkou trvání onemocnění a pravděpodobně jsou také ovlivněny původem pacientů. Sdějněji je odlišen nálezu od změn typických pro roztroušenou sklerózu. Změny na MR mozku u NMO pacientů odpovídají expresi AQP4 (15). Typické oblasti, které bývají postiženy a které by nás měly spolu s klinickým obrazem vést ke zvážení diagnózy NMO, jsou následující: 1. léze periependymálně

Obr. 4a, b. Optická koherentní tomografie (OCT) pacientky s NMO a recidivujícími ON bilaterálně. V závorce pod hodnotou RNFL pacienta v daném kvadrantu je uvedena hranice normy (zelená barva označuje normální RNFL pro daný věk, žlutá barva označuje snížení RNFL na dolní hranici normy, červená barva znamená snížení pod normu). Na oku pravém (4a) došlo ke snížení peripapilárního RNFL pod normu ve všech kvadrantech oka pravého kromě dolního nazálního kvadrantu. OCT oka levého (4b), normální tloušťka RNFL je pouze v dolním nazálním kvadrantu, v nazálním kvadrantu je pak sníženo na hranici normy a v dalších kvadrantech je RNFL pod normou

v oblasti Sylviova akveduktu a III. komory, 2. léze periependymálně v okolí IV. komory zasahující především do horního pedunklu mozečku, 3. hyperintenzity na T2 vážených obrazech lemující postranní komory, 4. léze v oblasti area postrema prodloužené míchy někdy přecházející v ložisko myelitidy v oblasti krční míchy, 5. hyperintenzity postihující celé corpus callosum a přecházející přes střední čáru. Při podání kontrastu je popisován mnohočetný neostře ohraničený skvrnitý enhancement (tzv. „cloud-like enhancement“) u většiny enhancujících lézí mozku (13, 15, 16).

Vyšetření mozkomíšního moku nám pomáhá zejména v diferenciálně diagnostickém procesu. Pokud provádíme lumbální punkci v období akutních potíží pacienta, tak ve většině případů nacházíme porušenou hematoencefalickou bariéru (zvýšené koncentrace bílkoviny,

respektive albuminu) s oligo nebo pleiocytózou, kde kromě lymfocytů mohou být přítomny eozinofilní a neutrofilní granulocyty. Nezastupitelné je doplnění dalších sérologických a PCR analýz k vyloučení infekční etiologie obtíží pacienta. V likvoru u NMO je zvýšená koncentrace IL-6 (17), což může pomoci v odlišení od tumorů míchy, ale bývá zvýšena i u ischemie míšni. V době remise může být nálezu v likvoru u NMO pacientů zcela normální. Oligoklonální pásy (OCB) v likvoru nacházíme přibližně u 30 % pacientů a může dojít i k jejich vymizení v případě opakovaných lumbálních punkcí (11, 18). Přítomnost OCB tedy diagnózu NMO nevylučuje.

K verifikaci poškození zrakových nervů můžeme použít vyšetření vizuálními evokovanými potenciály (VEP) nebo optickou koherentní tomografií (OCT). Na vizuálních evokovaných

potenciálech nacházíme u pacientů s prodělanou ON prodloužení latence vlny N75, P100 a N140 méně často s redukovanou amplitudou (19). Neto a kol. naopak uvádí, že pro ON u NMO je typická redukce amplitudy s normální latencí vlny P100 (20). U části nemocných nelze VEP odpověď vybat. U našich pacientů převládá záchyt demyelinizací prechiazmatické léze nad axonálním postižením (obrázek 3). Pomocí optické koherentní tomografie měříme tloušťku retinálních nervových vláken peripapilárně (tzv. RNFL – retinal nerve fiber layer thickness). Tato metoda poskytuje informace o poškození zrakových nervů vzhledem k zdravým kontrolám. Pro ON u NMO je typické výrazné postižení ve všech nebo většině kvadrantů (obrázek 4) v porovnání s ON u pacientů s roztroušenou sklerózou, kde je rozsah menší a postihuje častěji jen temporální kvadranty zrakového nervu.

Diagnostická kritéria pro neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra

Stanovení diagnózy se opírá o revidovaná Wingerchukova kritéria (tabulka 1) (21). Pro stanovení diagnózy musí pacient prodělat ON a myelitidu – tedy naplnit obě hlavní kritéria a k tomu minimálně dvě ze tří vedlejších kritérií. Je důležité si uvědomit, že pacient může naplnit kritéria pro NMO již v okamžiku první manifestace onemocnění, pokud ON a myelitida probíhají současně a jsou naplněna aspoň dvě kritéria vedlejší. Často se však setkáváme s pacientem, který prodělal pouze ON nebo myelitidu (tedy jen jedno hlavní kritérium) a nacházíme AQP4-IgG v séru, pak mluvíme o limitovaných formách NMO a řadíme

je do poruch jejího širšího spektra stejně jako kmenové encefalitidy s pozitivitou AQP4-IgG atd. (11). V případě, že pacient naplní obě hlavní kritéria a na MR míchy se potvrdí LETM a nález na MR mozku nenaplní kritéria pro roztroušenou sklerózu, můžeme stanovit diagnózu NMO i bez positivity AQP4-IgG. Tato skupina pacientů tzv. AQP4-IgG séronegativní NMO je heterogenní a u části pacientů byly objeveny jiné typy protilátek – proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOG-IgG) nebo proti alfa podjednotce glycinového receptoru (22, 23).

Léčba

Léčbu pacientů s NMO je možné rozdělit na terapii relapsu onemocnění, léčbu chronickou a symptomatickou. Terapii ataky zahajujeme vysokodávkovanými kortikoidy (např. methylprednisolon i. v. 1 g/den po dobu 5 dní) s navazujícím pozvolným snižováním perorálních kortikoidů. V případě nedostatečného efektu neotálíme se zahájením plazmaferéz nebo aplikací vysokodávkovaných imunoglobulinů i. v. (v dávce 0,4g/kg/den po dobu 5 dnů). Včasné zahájení terapie velmi výrazně ovlivňuje možnou úpravu z ataky.

V rámci chronické léčby se opíráme o výsledky zkušenosti expertů, retrospektivní hodnocení efektů léčby (off-label indikace) a open-label studií. Léčbu nasazujeme u pacientů s definitivní NMO a také u poruch jejího širšího spektra. V případě izolované ataky a positivity AQP4-IgG ponecháváme imunosupresivní léčbu po dobu 5 let (24). Mezi léky první volby patří rituximab (v podání 2 × 1g i. v. v rozmezí 14 dní s opakováním léčby za 6–9 měsíců) nebo azathioprin

(dávka 2,5–3 mg/kg tělesné hmotnosti/den), někdy případně v kombinaci s perorálními kortikoidy. Během léčby musíme dodržet všechna bezpečnostní opatření v rámci imunosupresivní léčby. Existují i další možnosti léčby přesahující toto sdělení, které se většinou volí z důvodů selhání první volby a individuálních komplikací, jako jsou např. infekce (15, 26). V současnosti je jakákoliv léčba off-label.

Důležitá je symptomatická terapie sfinkterových poruch, vzhledem k velmi častým uroinfekcím, které často mohou předcházet relapsu onemocnění. Léčba neuropatické bolesti je svízelná a použití léků ze skupiny antiepileptik má omezený efekt. V tomto případě doporučujeme také podání pulzu vysokodávkovaných kortikoidů.

Závěr

Neuromyelitis optica je sice vzácné onemocnění, pro riziko těžkého nevratného postižení je ale nutné na tuto diferenciálně diagnostickou možnost vždy pomyslet. Pouze včasná diagnóza a adekvátní terapie, která je odlišná od léčby roztroušené sklerózy, může pacienty ochránit před rozvojem časné a závažné invalidity. Stanovení AQP4-IgG v séru významně usnadnila diagnostiku NMO a poruch jejího širšího spektra.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT13239–4, PRVOUK-P26/LF1/4 a výzkumným záměrem RVO-VFN64165.

Děkujeme za zapůjčení obrazové dokumentace z magnetické rezonance prof. MUDr. Manuele Vaněčkové, Ph.D. (Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice).

LITERATURA

1. Wingerchuk DM. Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. *Neurologist*. 2007; 13: 2–11.
2. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999; 53: 1107–1114.
3. Nytrůvá P, Kleinová P, Preiningrová Lízrová J, Král V, Hindoš M, Vaněčková M, Havrdová E, Horáková D. Neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra – retrospektivní analýza klinických a paraklinických nálezů. *Cesk Slov Neurol N*. 2015; 78/111(1): 72–77.
4. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364: 2106–2112.
5. Waters P, Jarius S, Littleton E, Leite MI, Jacob S, Gray B, Gherdes R, Vale T, Jacob A, Palace J, Maxwell S, Beeson D, Vincent A. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica

- and longitudinally extensive transverse myelitis. *Archives of neurology*. 2008; 65: 913–919.
6. Marrie RA, Gryba C. The incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. *International journal of MS care*. 2013; 15: 113–118.
7. Uzawa A, Mori M, Kuwabara S. Neuromyelitis optica: concept, immunology and treatment. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2014; 21: 12–21.
8. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *The Journal of experimental medicine*. 2005; 202: 473–477.
9. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, Trebst C, Weinshenker B, Wingerchuk D, Parisi JE, Lassmann H. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain: a journal of neurology*. 2002; 125: 1450–1461.

10. Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BF, Fujihara K, Itoyama Y, Misu T. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain pathology*. 2014; 24: 83–97.
11. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology*. 2007; 6: 805–815.
12. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Zephir H, Moder K, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Archives of neurology*. 2008; 65: 78–83.
13. Tackley G, Kuker W, Palace J. Magnetic resonance imaging in neuromyelitis optica. *Multiple sclerosis*. 2014; May 14. pii: 1352458514531087 v tisku.
14. Vaněčková M, Horáková D, Havrdová E, Nytrůvá P, Němcová J, Seidl Z. Retrospektivní studie nálezů na magnetické rezonanci míchy a mozku u pacientů s diagnózou neuromyelitis optica. *Cesk Slov Neurol N*. 2010; 2: 164–168.
15. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti

- CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Archives of neurology*. 2006; 63: 964–968.
16. Ito S, Mori M, Makino T, Hayakawa S, Kuwabara S. „Cloud-like enhancement“ is a magnetic resonance imaging abnormality specific to neuromyelitis optica. *Annals of neurology*. 2009; 66: 425–428.
17. Uzawa A, Mori M, Sawai S, Masuda S, Muto M, Uchida T, Ito S, Nomura F, Kuwabara S. Cerebrospinal fluid interleukin-6 and glial fibrillary acidic protein levels are increased during initial neuromyelitis optica attacks. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2013; 421: 181–183.
18. Jarius S, Paul F, Franciotta D, Ruprecht K, Ringelstein M, Bergamaschi R, Rommer P, Kleiter I, Stich O, Reuss R, Rauer S, Zettl UK, Wandinger KP, Melms A, Aktas O, Kristoferitsch W, Wildemann B. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *Journal of the neurological sciences*. 2011; 306: 82–90.
19. Ringelstein M, Kleiter I, Ayzenberg I, Borisow N, Paul F, Ruprecht K, Kraemer M, Cohn E, Wildemann B, Jarius S, Hartung HP, Aktas O, Albrecht P. Visual evoked potentials in neuromyelitis optica and its spectrum disorders. *Multiple sclerosis*. 2014; 20: 617–620.
20. Neto SP, Alvarenga RM, Vasconcelos CC, Alvarenga MP, Pinto LC, Pinto VL. Evaluation of pattern-reversal visual evoked potential in patients with neuromyelitis optica. *Multiple sclerosis*. 2013; 19: 173–178.
21. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006; 66:1485–1489.
22. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, Palace J, Vincent A. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology*. 2012; 79: 1273–1277.
23. Woodhall M, Coban A, Waters P, Ekizoglu E, Kurtuncu M, Shugaiv E, Turkoglu R, Akman-Demir G, Eraksoy M, Vincent A, Tuzun E. Glycine receptor and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in Turkish patients with neuromyelitis optica. *Journal of the neurological sciences*. 2013; 335: 221–223.
24. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Current treatment options in neurology*. 2008;10: 55–66.
25. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010; 17(8): 1019–1032.
26. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, Borisow N, Kleiter I, Aktas O, Kumpfel T, Neuromyelitis Optica Study G. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *Journal of neurology*. 2014; 261: 1–16.