

## Neuromielite Óptica (Doença de Devic): Relato de Caso e Revisão dos Critérios Diagnósticos

Vanderson Carvalho Neri, MD<sup>1</sup>; Tatiane Vieira Dias Mendonça, MD<sup>2</sup>;  
Regina Maria Papais Alvarenga, MD, MSc, PhD<sup>3</sup>

Estudo realizado pelo Serviço de Neurologia/Centro de Doenças Desmielinizantes do Hospital da Lagoa e pelo Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Gaffrée-Guinle/Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-Rio de Janeiro/RJ.

<sup>1</sup> Médico do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Gaffrée-Guinle/Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e do Hospital da Lagoa/Ambulatório de Doenças Desmielinizantes, Rio de Janeiro/RJ.

<sup>2</sup> Médica do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Gaffrée-Guinle/Universidade Federal do estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ.

<sup>3</sup> Professora Coordenadora do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Gaffrée-Guinle/Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e do Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa, Rio de Janeiro/RJ.

### RESUMO

**Introdução:** Neuromielite Óptica (NMO) é uma doença inflamatória, desmielinizante, imunomediada e necrotizante do Sistema Nervoso Central (SNC) clinicamente caracterizada pelo envolvimento do nervo óptico e da medula espinhal.

**Objetivo:** Relatar um caso de NMO e discutir os critérios diagnósticos para essa enfermidade.

**Método:** Revisão de prontuário médico e revisão da literatura.

**Relato do Caso:** Paciente diabética, Afro-brasileira, em 1996, aos 10 anos, apresentou queda da própria altura, evoluindo com paraplegia e arreflexia, apresentando-se 24 horas após com tetraplegia flácida e insuficiência respiratória, necessitando de assistência ventilatória. Em 1998 apresentou perda visual bilateral, com remissão espontânea. No mês seguinte apresentou episódio semelhante, e realizou Ressonância Magnética (RM) de crânio, que foi normal

### ABSTRACT

**Introduction:** Neuromyelitis Optica (NMO) is an inflammatory, demyelinating autoimmune and necrotizing disorder of Central Nervous System (CNS) clinically characterized by the involvement of the optic nerve and spinal cord.

**Objective:** To report a case of NMO and discuss the diagnostic criteria for this disorder.

**Methods:** Review of medical record and literature review.

**Case Report:** An diabetic patient, Afro-Brazilian, in 1996, at age 10, fell from height, progressing to paraplegia and areflexia, presenting after 24 hours with flaccid quadriplegia and respiratory failure requiring ventilator assistance. In 1998 showed bilateral visual loss, with spontaneous remission. The following month showed a similar episode, and performed Magnetic Resonance Imaging (MRI) of brain, which was normal except for optic nerve injury. In 1999, new episode of

Correspondência: Vanderson Carvalho Neri. Serviço de Neurologia, Hospital Universitário Gaffrée-Guinle/ Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Rua Mariz e Barros, 775 Tijuca, Rio de Janeiro, RJ.CEP: 20270-004 Tel: +55 21 81018965 email:vandersoncn@yahoo.com.br

exceto por lesão em nervo óptico. Em 1999, apresentou novo episódio de paraplegia súbita. Novos surtos de neurite óptica bilateral se sucederam nos meses seguintes. Recebeu após os surtos, pulsoterapia com metilprednisolona (EV), obtendo melhora parcial. Exames de imagem demonstraram lesões inflamadas em nervo óptico bilateralmente e na medula cervical. A paciente recuperou os déficits motores, mas permaneceu com comprometimento da acuidade visual.

**Conclusão:** Os novos critérios de NMO segundo Wingerchuk 2006, apóiam-se em dados de RM indicando normalidade do crânio e extensas lesões na medula espinhal. A evolução desse caso assemelha-se aos descritos na literatura pela grave disfunção visual bilateral e múltiplos eventos restritos a medula espinhal e nervo óptico.

**Palavras-chave:** Neuromielite óptica, diagnóstico, diagnóstico diferencial.

sudden paraplegia. New outbreaks of bilateral optic neuritis occurred in subsequent months. Received after the outbreaks pulse therapy with methylprednisolone (EV), achieving partial improvement. Imaging examinations showed inflammatory lesions in bilateral optic nerve and cervical spinal cord. The patient recovered motor deficits, but remained with impairment of visual acuity.

**Conclusion:** The new criteria of NMO according Wingerchuk 2006 are based on MRI data indicate normal skull and extensive spinal cord injuries. The evolution of this case resembles those described in the literature of severe bilateral visual dysfunction and multiple events restricted to the spinal cord and optic nerve.

**Keywords:** Neuromyelitis óptica, diagnosis, differential diagnosis.

## INTRODUÇÃO

A NMO é uma enfermidade do SNC que acomete preferencialmente mulheres asiáticas, tornando-as temporária ou definitivamente amauróticas e paralíticas; é uma doença inflamatória, desmielinizante, imunomediada e necrotizante do SNC clinicamente caracterizada pelo envolvimento do nervo óptico e da medula espinhal. Recebeu o epônimo de Doença de Devic, em homenagem ao médico francês que, em 1894, publicou o primeiro relato de caso de mielite subaguda associada à amaurose bilateral de evolução grave, monofásica e curso fatal<sup>1,2</sup>.

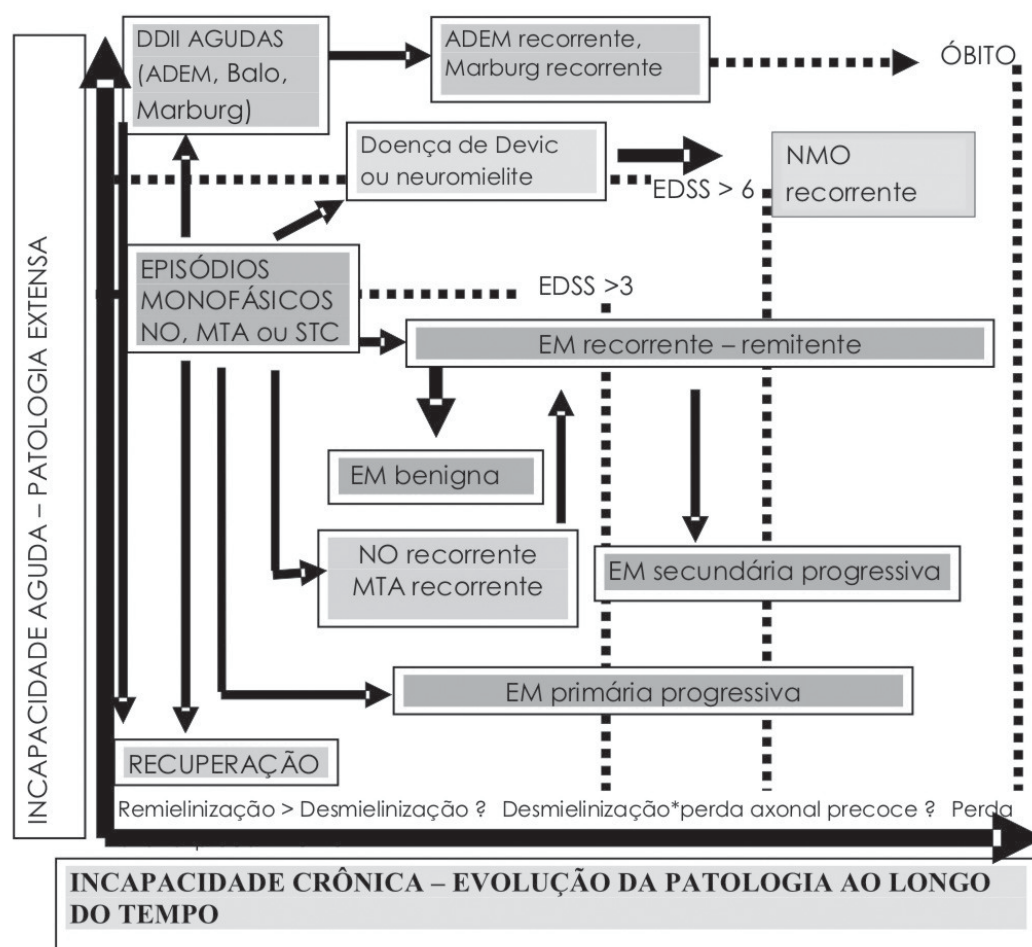
A NMO consiste em uma síndrome do grupo das Doenças Desmielinizantes Inflamatórias Idiopáticas (DDII) do SNC, que reúne condições clínicas de etiologia desconhecida, agudas ou crônicas, que são definidas pelo tipo de manifestação neurológica, distribuição espacial das alterações inflamatórias (sítio único, distribuição restrita ou disseminada), tipo de evolução clínica (monofásico,

progressivo, recorrente) e gravidade. A idade média de acometimento é ao redor da quarta década de vida (mais tardia do que o acometimento na Esclerose Múltipla, mais freqüente em torno da terceira década), porém a NMO também pode acometer crianças e idosos<sup>1,3</sup>. (Figura 1)

A forma recorrente da NMO somente foi reconhecida ao final da década de 90 sendo, ainda hoje, alvo de controvérsia, devido à dificuldade de diagnóstico diferencial com a Esclerose Múltipla (EM) a mais freqüente DDII que caracteristicamente evolui com surtos e remissões<sup>2,3,4</sup>.

O diagnóstico destas síndromes é clínico, apóia-se no estudo do Líquido Cefalorraquidiano (LCR), RM e Potenciais Evocados Visuais, só sendo feito após a exclusão de doenças que afetam secundariamente a mielina<sup>2,3</sup>. Na classificação desse grupo de doenças a NMO recorrente passou a ser incluída entre as formas recorrentes, segundo Wingerchuk e Weinshenker, 2008.

**Figura 1.** Espectro das Doenças Desmielinizantes Inflamatórias Idiopáticas, segundo Weinshenker, 2005.



**Fonte:** Adaptado de KANTARCI e WEINSHENKER.

**Legenda:** ADEM - acute disseminated encephalomyelitis; NMO - neuromielite óptica; NO - neurite óptica; MTA - mielite transversa; STC - síndrome do tronco cerebral; EDSS - Escala Expandida de Incapacidade .

A classificação mais atualizada indica com mais precisão a distribuição espacial das lesões (nervo óptico, medula espinhal, cérebro) e utiliza a terminologia focal, multifocal e difusa, além de citar os diferentes cursos clínicos monofásico, recorrente e progressivo. É incluída a pesquisa do anticorpo IgG NMO para o apoio laboratorial ao diagnóstico da NMO e síndromes associadas (Neurite Óptica recorrente e Mielite Transversa recorrente)<sup>2,3,4</sup>.

A NMO está incluída entre as síndromes desmielinizantes de distribuição restrita. Caracteriza-se pela associação temporal de dois episódios, agudos ou subagudos, de Neurite Óptica (NO) uni ou bilateral e Mielite Transversa (MT) completa ou parcial,

evoluindo sem surtos subsequentes (NOM monofásica) ou evoluindo com novos episódios, restritos ao nervo óptico e à medula espinhal -NMO recorrente<sup>5,6,7</sup>. (Tabela 1)

A NMO consiste em um processo inflamatório desmielinizante cujos mecanismos resultam da seletividade dos ataques aos nervos ópticos e a medula espinhal e que só agora começam a ser compreendidos de forma mais elucidativa, embora os mecanismos imunológicos ainda não sejam inteiramente conhecidos<sup>8</sup>. Evidências clínicas e sorológicas da auto-imunidade associadas às células B têm sido observadas em pacientes com NMO, onde lesões desmielinizantes apresentam depósito

perivascular de imunoglobulina, ativação local da cascata do complemento e infiltração eosinofílica, sugerindo a participação da imunidade humoral na sua patogenia<sup>1,4,6,7</sup>.

Por ser a NMO uma entidade nosológica considerada distinta da EM, com grande prevalência em nosso país, objetivamos esse estudo de caso com

revisão dos critérios diagnósticos atualizados, sendo realizado no Hospital da Lagoa/RJ, centro de referência nacional no estudo das enfermidades desmielinizantes e que possui atualmente uma das maiores coortes<sup>9</sup> do mundo referente a esse grupo de doenças.

**Tabela 1-** Classificação das Doenças Desmielinizantes Inflamatórias Idiopáticas do SNC segundo WINGERCHUK e WEINSHENKER, 2008 (Clínica Mayo).

Doenças	Diagnóstico	Distribuição espacial	Gravidade	Curso Clínico	Duração	Seqüelas surto-relacionadas
Lesões Pseudotumorais	Clínico, RM	Focal, Cerebral	+ a +++	M	Dias a semanas	Nenhuma a grave
Marburg	Clínico, RM	Multifocal, Cerebral	++++	M	Dias a semanas	Grave a morte
Balo	Clínico, RM	Focal Multifocal Cerebral	++++	M ou R	Dias a semanas	Moderada a morte
ADEM	Clínico, RM	Multifocal Difuso, Cerebral, ME, N. Óptico	++ a +++	M ou O	Dias a semanas	Leve a grave
NMO	Clínico, RM, IgG-NMO	N.Óptico, ME	+++	80% R 20% M	Geralmente crônico	Moderada a grave
NO recorrente	Clínico, RM IgG-NMO	N. Óptico	++ a +++	R	Crônico	Moderada
MT recorrente	Clínico, RM IgG-NMO	ME	+++	R	Crônico	Moderada a grave
EM RR	Clínico, RM, LCR	Cerebral N. Óptico, ME	+ a +++	R, >60% PS	Crônico	Nenhuma a moderada
EMPP	Clínico, RM, LCR	ME, C	++	Progressiva do início	Crônico	N/A

**Legenda:** ADEM - acute disseminated encephalomyelitis; NMO - neuromielite óptica; NO - neurite óptica; MT - mielite transversa; EMRR - esclerose múltipla remitente recorrente; EMPP - esclerose múltipla progressiva primária; PS - progressiva secundária; RM - ressonância magnética; IgG-NMO - anticorpo; LCR - líquido cefalorraqueano; C - cerebral; ME - medula espinhal; N. Óptico - nervo óptico; M - monofásico; O - oligofásico; R - recorrente; N/A - não aplicável



## RELATO DO CASO

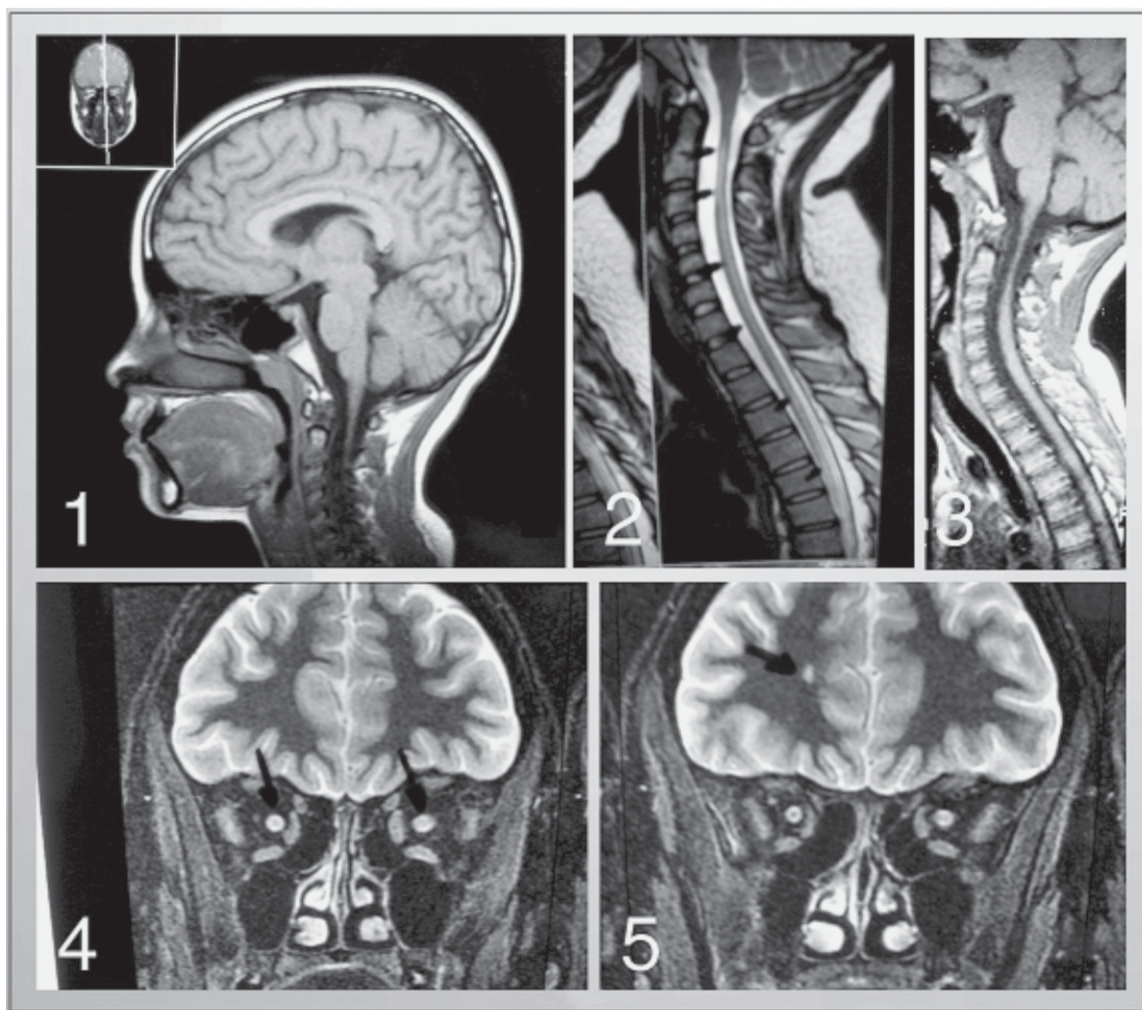
Paciente diabética, em uso de insulina regular, afro-brasileira, apresentou em outubro de 1996, aos 10 anos, queda da própria altura, não conseguindo se levantar sem auxílio. À admissão, encontrava-se paraplégica com reflexos ausentes, evoluindo 24 horas após com tetraplegia flácida e insuficiência respiratória, necessitando de assistência ventilatória em unidade de terapia intensiva.

Após três meses obteve alta hospitalar; em outubro de 1997, deambulava sem auxílio e não apresentava déficits motores. Em novembro de 1998 apresentou perda visual bilateral, com remissão espontânea em curto período de tempo. Em

dezembro de 1998 apresentou episódio semelhante, e realizou RM de crânio, que foi normal exceto por lesão em nervo óptico.

Em fevereiro de 1999, apresentou novo episódio de paraplegia súbita. Novos surtos de neurite óptica bilateral ocorreram em agosto e dezembro de 1999, janeiro e fevereiro de 2000. Recebeu após os surtos, tratamento com metilprednisolona (EV), obtendo melhora parcial.

Em nova avaliação, em 2005, aos 19 anos, apresentava marcha normal, alteração sensitiva importante com nível medular em T9 e grave disfunção visual bilateral. Iniciou Acetato de Glatiramer, como tentativa de reduzir a incidência das crises e somente



**Figura 2. Imagem 1** - RM de crânio (corte sagital) sem alterações, em 1996, no primeiro surto. **Imagem 2** - Sinal hiperintenso em T2, não captantes de contraste da medula cervical a torácica (T10), em 1998. **Imagem 3** - Estreitamento medular na região cervical. **Imagem 4** - Sequência STIR (plano coronal) demonstrando lesão de nervo óptico. **Imagem 5** - Lesão desmielinizante subcortical na região frontal, após 10 anos de evolução da doença.

em 2008 apresentou nova neurite óptica bilateral. Os exames indicaram LCR normal, RM de crânio com mínimos focos em T2, não captantes, localizados no bulbo, e na substância branca subcortical de aspecto inespecífico; sinal hipertenso na sequência STIR no nervo óptico bilateralmente; RM de coluna extensa lesão em T2, não captante de contraste, da junção bulbo-cervical até medula dorsal com afilamento. (Figura 2) Atualmente a paciente permanece com importante déficit visual bilateral, mantendo nível sensitivo, com mínima disfunção motora.

## DISCUSSÃO

Embora a associação entre Neurite Óptica e Mielite Aguda tenha sido referida em 1870 por Clifford Albutt no artigo "*Sur les signes ophtalmoscopiques des maladies de la moelle*", o marco da descrição de uma nova síndrome grave e de evolução fatal afetando a medula espinhal e o nervo óptico ocorreu com a publicação de Eugene Devic durante o Congresso de Medicina Interna de Lyon, em 1894<sup>10</sup>.

*"... a paciente havia sido internada no Hospital Hotel Dieu de Lyon, em 21 de dezembro de 1892. Tratava-se de uma mulher francesa de 45 anos de idade, queixando-se de cefaléia e depressão, associada à fraqueza generalizada. Em 30 de janeiro do ano seguinte instalou-se retenção urinária associada à monoparesia crural, à direita, com conservação do reflexo tendinoso. Não existia alteração pupilar, porém a fundoscopia demonstrava edema papilar bilateral pronunciado. O membro inferior esquerdo foi afetado quatro dias após, quando os reflexos tendinosos desapareceram ao mesmo tempo em que todas as modalidades de sensibilidade se mostraram profundamente alteradas. A progressão das manifestações sensitivas e motoras foi rápida e em 6 de fevereiro foi constatada paralisia total dos membros inferiores. Em 8 de fevereiro foram observadas hemorragias retinianas e o desaparecimento quase total do reflexo fotomotor. Em 16 fevereiro a visão consideravelmente diminuiu, as pupilas permaneciam dilatadas e no exame fundoscópico mantinha-se o edema papilar com hemorragias retinianas. Em 27 fevereiro a paciente ficou completamente cega. Desenvolveu uma extensa escara sacra, febre alta, indo a óbito em 4 de março. O resultado da autópsia não revelou nenhuma particularidade fora do sistema nervoso. Na cavidade craniana o córtex estava intacto e os nervos ópticos mais volumosos que o normal. A medula e meninges mostravam certo grau de hiperemia. Ao nível dorso lombar havia uma ligeira diminuição da consistência da substância medular e ao corte desta região notava-se uma coloração cinza que não era encontrada em nenhuma outra região. O exame do material fresco deste segmento permitia encontrar corpos granulosos, glóbulos vermelhos e granulações gordurosas livres. Após coloração com carmim e hematoxilina foram constatadas lesões inflamatórias e destrutivas. O estudo dos nervos ópticos mostrou o desaparecimento quase completo da bainha de mielina que se apresentava fragmentada. Uma biopsia do nervo ciático foi normal..."*

Descrição original feita por Eugene Devic do primeiro caso relatado de Neuromielite Óptica (Myelite subaigue compliquée de nevrite optique; Lyon, 1894)<sup>10</sup>

Eugene Devic e Fernand Gault foram os primeiros neurologistas a sugerirem critérios de diagnóstico para a nova síndrome por eles descrita, em 1894, que denominaram de "*neuromyéélite optique aiguë*", onde incluíam a identificação de neurite retrobulbar ou papilite acompanhada de mielite aguda, associadas, ocasionalmente, a outros sintomas neurológicos não restritos à medula espinhal e aos nervos ópticos<sup>10</sup>.

Na segunda metade do século XX, diferentes definições de NMO, utilizadas na prática neurológica e na seleção de pacientes para estudos clínicos, referiam-se a uma condição aguda<sup>12</sup> ou subaguda<sup>1</sup> associando, simultaneamente ou sucessivamente, os dois eventos: NO e MT, de curso monofásico, em contraposição à EM, enfermidade caracterizada por curso recorrente<sup>13</sup>. Somente a partir de 1996 foi aceita a NMO de evolução recorrente como uma nova condição inflamatória desmielinizante, idiopática, de distribuição restrita ao nervo óptico e medula espinhal,

porém evoluindo com curso recorrente, passando a ser descrita em estudos de séries<sup>2,4,6,7</sup>.

Wingerchuk et al, em 1999, apresentaram uma proposta de critérios de diagnóstico para NMO, pela primeira vez utilizando dados clínicos e de exames complementares para diferenciar esta síndrome da EM (Tabela 2). Os três critérios clínicos absolutos incluíam neurite óptica, mielite transversa e ausência de evidência clínica de lesão situada fora do nervo óptico ou medula espinhal. Os critérios de suporte maior referiam-se aos achados de neuroimagem (RM de crânio normal no início da doença e RM de medula espinhal indicando grandes lesões, maiores do que três segmentos vertebrais) e LCR<sup>8,11</sup> (realizado na fase aguda do surto, com pleocitose maior do que 50 células/mm<sup>3</sup>). Os critérios de suporte menor valorizavam aspectos clínicos referentes à morbidade da doença (seqüela motora, seqüela visual pelo menos em um dos olhos, e neurite óptica bilateral)<sup>2,6</sup>.

**Tabela 2.** Critérios Diagnósticos de NMO – Clínica Mayo (Wingerchuk et al., 1999)

### **Critérios Absolutos**

1. Neurite óptica
2. Mielite aguda
3. Nenhuma evidência clínica de doença fora do nervo óptico e da medula espinhal

### **Critérios de Suporte**

#### **Maiores**

1. RM cerebral negativa no início (que não preencham os critérios I / 11 de Paty et al.)
2. RM da medula espinhal com anormalidades de sinais estendendo-se a mais do que 3 segmentos vertebrais
3. Pleocitose no LCR maior que 50 cels/mm<sup>3</sup> ou mais que 5 neutrófilos/mm<sup>3</sup>

#### **Menores**

1. Neurite óptica bilateral
2. Grave neurite óptica com perda fixa de acuidade visual maior do que 20/200 pelo menos em 1 olho.
3. Grave, mantido, déficit motor relacionado ao surto (MRC grau; 2) em 1 ou mais membros.

Em estudo recente, Wingerchuk et al, 2006, propuseram uma revisão dos critérios de NMO propostos em 1999, no qual incluíram pela primeira vez para as doenças desmielinizantes inflamatórias, como um dos critérios de suporte, o marcador biológico denominado IgG-NMO<sup>2,7</sup>. Nessa proposta, o diagnóstico de NMO é definido por dois critérios absolutos e dois entre três critérios de suporte (Tabela 3). Foi retirada a obrigatoriedade de ausência de lesão fora do nervo óptico e da medula espinhal, porque estudos

de RM de crânio realizados em uma série de casos confirmados para NMO, soropositivos para IgG-NMO, demonstraram em um pequeno número a ocorrência de lesões inflamatórias no cérebro<sup>6,7</sup>. Portanto, no conceito mais recente, NMO definida seria clinicamente diagnosticada em pacientes com pelo menos dois eventos agudos, neurite aguda e mielite, e o apoio laboratorial seria dado pela identificação de dois dos três critérios: RM de crânio normal, RM de coluna vertebral com lesão extensa e positividade do IgG-NMO<sup>2,6,7</sup>.

**Tabela 3.** Critérios Definidos de NMO – Clínica Mayo (Wingerchuk et al., 2006)

**Critérios Absolutos**

1. Neurite óptica
2. Mielite aguda

**Critérios de Suporte**

1. RM cerebral não sugestiva de EM
2. RM da medula espinhal com anormalidades de sinais estendendo-se a mais do que 3 segmentos vertebrais
3. Positividade para o anticorpo IgG NMO

Recentes estudos demonstraram a presença de um auto-anticorpo (IgG1) que se liga à aquaporina-4 (AQP4) e que tem sido encontrado em alta frequência no soro de pacientes com NMO (75% dos casos)<sup>7</sup>. AQP4 é uma importante proteína transmembrana para a função do SNC, que regula o fluxo de água em células específicas do cérebro e interfaces com vasos sanguíneos dentro da pia-máter e ao redor dos ventrículos; AQP4 é o canal de água predominante no cérebro de humanos e roedores<sup>14,15</sup>. Esta proteína é expressa em astrócitos do neocórtex, hipocampo, cerebelo e várias estruturas em torno dos ventrículos encefálicos, assim como em subpopulação de células endoteliais associadas com a pia-máter e órgão subfornical, mas não no plexo coróide. A distribuição da AQP4 é compartimentalizada, com

alta expressão nas membranas dos pés terminais dos astrócitos e baixa expressão nas membranas em contato com seu corpo. AQP4 também é expressa na papila do nervo óptico, que não é mielinizada<sup>15,17</sup>. Em humanos, a expressão dessa proteína no cérebro, medula espinhal e nervo óptico está associada com a membrana dos astrócitos que intimamente se justapõem à membrana basal da célula endotelial. É notório que os astrócitos interagem extensivamente com as células endoteliais para manter a integridade da barreira hematoencefálica, que normalmente limita o acesso de efetores do sistema imune ao SNC. Depósitos de complemento, IgM e IgG são encontrados em padrão vasocêntrico que espelha o padrão de expressão da AQP4 em substância branca aparentemente normal<sup>16,18,19</sup>.



## CONCLUSÃO

O caso relatado, além do início precoce, na infância, e dos múltiplos surtos (caracterizando o aspecto recorrente da doença), mesmo com o uso de metilprednisolona, mostra além do curso progressivo, um pior prognóstico, sobretudo em relação à EM, outra doença desmielinizante idiopática, muitas vezes confundida com a NMO. Como na primeira descrição feita por Devic este caso também se apresenta por surtos recorrentes de neurite, intercalados por mielites recorrentes, que resultaram em seqüela visual permanente.

Outra particularidade é a presença de uma patologia auto-imune prévia, o diabetes insulino-dependente, associação já descrita por outros autores,

que ressaltam a prevalência de endocrinopatias e doenças auto-imunes como lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren sobretudo em Afrocaribeus, diferentemente do caso relatado, que se refere a uma paciente brasileira e Afro-descendente<sup>20,21</sup>. Esse caso também se torna particular por ter acometido uma criança de 10 anos, fato pouco comum para esse grupo de doenças, em vista de ser mais prevalente em mulheres, na quarta década, geralmente afro-descendentes. E o diagnóstico correto, baseado nos critérios de Wingerchuk 1999<sup>22</sup>, permitiu a instituição precoce da terapêutica<sup>23,24,25</sup> e o acompanhamento por centro de referência no tratamento de doenças desmielinizantes, fato essencial para o controle clínico dessa enfermidade.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams RD, Victor M. Adams and Victor's Principles of Neurology. 9ª ed, 2009.
2. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66(10):1485-9.
3. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Unusual presentations and variants of central nervous system idiopathic demyelinating diseases. In: RAINE, C.S.; MCFARLAND H.F.; HOHLFELD R. Multiple Sclerosis. A comprehensive text. Saunders: Elsevier; 2008. p. 24-42.
4. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DPE, Thompson EJ, McDonald WI, Miller DH. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 382-387.
5. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Peter C. Weinshenker, BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53:1107-1114.
6. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinette CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurol* 2007; 6 (9):805-15.
7. Lennon VA, Wingerchuk DWM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Luchinnette C, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106-12.
8. Zaffaroni M. Cerebrospinal fluid findings in Devic's neuromyelitis optica. *Italian Devic's Study Group Neurol Sci* 2004; 25 (S4): S380-2.
9. Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, de Almeida AMV, Oliveira S, Oliveira CAB, et al. Optic neuromyelitis in brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:429-435.
10. Devic E. Myelite subaigue compliquee de nevrite optique. *Bull Med* 1894; 8: 1033-4.
11. Uzawa A, Mori M, Ito M, Uchida T, Hayakawa S, Masuda S, Kuwabara S. Markedly increased CSF interleukin-6 levels in neuromyelitis optica, but not in multiple sclerosis. *J Neurol* 2009, 8(5): 2082-2084.
12. Cloys DE, Netsky MG. Neuromyelitis optica. In: *Handbook of Neurology*. Eds. Vinken PJ, Bruyn GW. Amsterdam: North Holland; 1970.
13. Shibasaki H, McDonald WI, Kuroiwa Y. Racial modification of clinical picture of Multiple Sclerosis: comparison between british and japanese patients. *J Neurol Sci* 1981; 49:253-271.
14. Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WB; Ottersen, OP; Fujioshi, Y; Eengel, A.; Nielsen, S. Aquaporin water channels - from anatomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 2002; 542:3-16.
15. Nielsen S, King LS, Christensen BM, Agre P. Aquaporins in complex tissues. *Subcellular*

- distribution in respiratory and glandular tissues of rat. *Am J Physiol* 1997; 273:1549-1561.
16. Miranda de Sousa A, Puccioni-Sohler M, Dias Borges A, Fernandes Adorno L, Papais Alvarenga M, Papais-Alvarenga RM. Post-dengue neuromyelitis optica: case report of a Japanese-descendent Brazilian child. *J Infect Chemother* 2006; 12:396-398.
  17. Nagelhus EA, Veruki ML, Torp R, Haug FM, Laake JH, Nielsen S, Agre P, Ottersen OP. Aquaporin-4 water channel protein in the rat retina and optic nerve: polarized expression in Müller cells and fibrous astrocytes. *J Neurosci* 1998; 18:2506-2519.
  18. Lucchinett 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* 2002; 125:1450-1461.
  19. Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Bruck W, Mandler RN, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Lucchinett CF. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007;130:1194-205.
  20. Sinclair C, Kirk J, Herron B, Fitzgerald U, McQuaid S. Absence of aquaporin-4 expression in lesions of neuromyelitis optica but increased expression in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter. *Acta Neuropathol* 2007; 113:187-194.
  21. Pittock Sean J, *et al* Neuromyelitis Optica and Non Organ-Specific Autoimmunity *Arch Neurol* 2008; 65 (1):78-83.
  22. De Seze J. Neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2003; 60: 1336-8.
  23. Mandler RN. Neuromyelitis optica devic's syndrome, update. *Autoimmunity Rev.* 2006; 5(8):537-43. Epub 2006 Mar 21.
  24. Michael V. Johnston Robert A. Gross. Principles of Drug Therapy in Neurology. Second edition. Pp 265-268. 2008.
  25. Wingerchuk D M. Devic's Disease (Neuromyelitis Optica), Department of Neurology. Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, 2001.

