



L'attività scientifica del dottor Claudio Gasperini è documentata da oltre 150 pubblicazioni, di cui ben 105 pubblicate su Riviste straniere con elevato Impact Factor. Relatore in numerosi congressi nazionali ed internazionali, particolari campi di interesse di Claudio sono lo studio delle malattie cerebrovascolari, degenerative e, in particolare, della sclerosi multipla. Per quanto riguarda le malattie cerebrovascolari particolare attenzione è stata rivolta agli aspetti terapeutici, radiologici e alle conseguenti implicazioni prognostiche. Nella sclerosi multipla ha effettuato particolari studi sulla valutazione epidemiologica, diagnostica e terapeutica della malattia. Inoltre ha approfondito l'aspetto patogenetico della storia naturale di tale malattia, utilizzando tecniche qualitative e quantitative di RMN. Ha inoltre partecipato a numerosi convegni in Italia e all'estero rivestendo il ruolo di principale investigatore in svariati trials clinici nazionali ed internazionali. Collabora attivamente con numerose Riviste scientifiche internazionali, oltre ad assolvere a svariati incarichi universitari. Ricopre altresì il ruolo di membro del Comitato Direttivo del MAGNIMS, European Magnetic Resonance Networks in Multiple Sclerosis, è il coordinatore e responsabile scientifico del gruppo RIREMS Rising Italian Researchers in Multiple Sclerosis, riveste inoltre il ruolo di Referee di riviste scientifiche internazionali quali Neurology, Annals of Neurology, Multiple Sclerosis, Journal of Neurology-Psychiatry-Neurosurgery, European Journal of Neurology, Expert opinion in Neurology e, dal 2021, è il Coordinatore Italiano del Gruppo di studio Sclerosi Multipla della SIN, Società Italiana di Neurologia.



Claudio Gasperini, Carla Tortorella

Department of Neurosciences AO. San Camillo Forlanini di Roma

La neurite ottica nelle patologie dello spettro della neuromielite ottica: diagnosi differenziale e trattamento

Abstract: La Neuromielite Ottica (NMO) è una malattia del sistema nervoso centrale causata da una anomalia del sistema immunitario che porta alla formazione di anticorpi anti-aquaporina 4 che danneggiano quelle cellule del sistema nervoso centrale note come astrociti. La scoperta degli anticorpi anti-aquaporina 4 ha permesso di identificare altre manifestazioni della malattia oltre al classico interessamento del nervo ottico e del midollo spinale, portando alla sostituzione del termine NMO con quello di "Malattia dello spettro della Neuromielite Ottica" (NMOSD). In circa il 30% dei pazienti con NMOSD non sono dimostrabili anticorpi anti-AQP4 e in circa il 20% di queste NMOSD AQP4-negative sono dimostrabili anticorpi diretti contro un'altra proteina nota come proteina glicoproteina oligodendrocitaria della mielina (MOG) localizzata sugli oligodendrociti. Gli anticorpi anti-MOG sono responsabili di uno spettro di patologie con caratteristiche cliniche simili alla NMOSD, che oggi sono meglio classificate come Malattie associate ad anticorpi anti MOG (MOGAD). La neurite ottica frequentemente sintomo di esordio della NMOSD e richiede un work-up diagnostico attento che includa esami strumentali come la neuroimaging e test immunologici per rilevare la presenza di anticorpi specifici. Le terapie attuali per le NMOSD e MOGAD includono i trattamenti per la fase acuta, terapie per modificare il decorso della malattia e terapie sintomatiche. Il Rituximab è il farmaco di prima linea più utilizzato per modificare il decorso di malattia; si tratta di un farmaco autorizzato in Italia per uso off-label (legge 648) Farmaci più recentemente approvati da AIFA con specifica indicazione ad NMOSD AQP4 positive sono Eculizumab, Satralizumab e Inebilizumab.

La Neuromielite Ottica (NMO) è una malattia neurodegenerativa autoimmune che colpisce il Sistema Nervoso Centrale. Considerata, fino a meno di quindici anni fa, una "variante" della Sclerosi Multipla (SM) è oggi definibile come patologia "autonoma" grazie alla comprensione dei meccanismi che la determinano e che si differenziano in maniera chiara da quelli della SM¹. La NMO è dovuta, infatti, ad una particolare anomalia del sistema immunitario che provoca la formazione di specifici anticorpi "anomali" in grado di attaccare specifiche cellule del sistema nervoso rappresentate dagli astrociti². Gli anticorpi "anomali" responsabili della malattia sono noti come anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) in quanto si legano ad una proteina localizzata sulla sua membrana astrocitaria detta acquaporina 4.

Il legame dell'anticorpo con la proteina attiva il sistema immunitario provocando una serie di reazioni a cascata che causano infine demielinizzazione (perdita della guaina di rivestimento delle strutture del sistema nervoso centrale) e danno assonale (danno delle stesse fibre nervose nel loro componente principale)³.

Il danno della mielina o dell'assone fa sì che l'impulso nervoso sia trasmesso più lentamente oppure non sia trasmesso affatto, provocando i sintomi della malattia. I sintomi saranno diversi in base alla sede nel Sistema Nervoso Centrale in cui si localizza la lesione.

Il termine NMO deriva dal fatto che per lungo tempo si è pensato che la neurite ottica e la mielite fossero gli unici sintomi e il nervo ottico ed il midollo spinale le uniche sedi interessate dal danno immunitario nella NMO.

La scoperta, che risale ai primi anni 2000, degli anticorpi anti-acquaporina 4, ha consentito di identificare altre espressioni, seppur meno

frequenti, della malattia con sintomi non riconducibili all'interessamento esclusivo del nervo ottico e del midollo spinale.

Per questo motivo oggi il fuorviante termine di NMO è sostituito da quello di *malattie dello spettro della Neuromielite Ottica (NMOSD)* ad indicare condizioni in cui sono presenti, esclusivamente o in associazione, manifestazioni diverse dalla neurite ottica e dalla mielite⁴.

I numeri della NMOSD

- La NMOSD può esordire in ogni età della vita, ma ha un picco d'incidenza fra 35 e i 45 anni. Nel 15-20% delle persone con NMOSD la malattia esordisce in età pediatrica (sotto i 16 anni) o in età avanzata (oltre i 65 anni)⁵⁻⁷.
- Il numero di donne con NMOSD è da 4 a 9 volte maggiore rispetto agli uomini⁵.
- La NMOSD è una malattia rara con una prevalenza di circa 0.7-10 persone affette su 100.000 (molto inferiore di quella della SM che è circa 170 persone affette su 100.000)⁶. L'estrema variabilità dei dati riportati è molto legata alla recente modifica classificativa che ha comportato di fatto un incremento della prevalenza rispetto a quanto noto.
- L'incidenza e la prevalenza della NMOSD è diversa nelle diverse etnie ed aree geografiche con un aumentato rischio nelle popolazioni asiatiche ed africane⁷.

Le cause

Le cause dell'alterazione nel funzionamento del sistema immunitario nella NMOSD non sono del tutto conosciute come nella maggior parte delle patologie autoimmuni.

Le evidenze disponibili suggeriscono che la NMO, come la Sclerosi Multipla (SM), sia una patologia multifattoriale, ovvero la risultante di

diversi elementi interagenti fra loro.

La spiccata predisposizione per il sesso femminile chiama in causa, fattori ormonali che necessitano però di esser definiti in ulteriori studi. Fattori genetici potrebbero essere implicati sebbene la presenza di più casi di NMOSD nella medesima famiglia sia estremamente rara.

Di particolare interesse è la frequente associazione della NMOSD con altre patologie autoimmuni (ad es miastenia gravis, lupus eritematoso sistemico, malattia di Sjogren, celiachia) che rende le persone affette da patologie autoimmunitarie più suscettibili a sviluppare NMOSD⁸⁻¹⁰. Poco è noto sui fattori ambientali potenzialmente associati ad NMOSD sebbene alcuni dati che andranno confermati, suggeriscano che il fumo di sigaretta e i bassi livelli di vitamina D possano essere potenziali fattori di rischio per la malattia¹¹.

Le forme

Gli anticorpi AQP4 sono presenti nel sangue delle persone affette da NMOSD e possono esser riconosciuti, soprattutto in fase acuta di malattia, con specifici test di laboratorio.

In relazione alla possibilità che talora gli anticorpi non siano, per vari motivi (ad es bassa concentrazione, precedenti terapie, test condotto in fase di stabilità della malattia), riconoscibili nel sangue delle persone affette da NMOSD l'attuale classificazione riconosce nell'ambito della NMOSD4:

1. *forme in cui siano dimostrabili nel sangue gli anticorpi AQP4 (ovvero forme AQP4 positive)*
2. *forme in cui non siano dimostrabili nel sangue gli anticorpi anti-Acquaporina 4 (ovvero forme AQP4 negative) [circa il 30% delle NMOSD totali]*

In circa il 20% delle NMOSD AQP4 negative sono dimostrabili nel sangue anticorpi diversi dagli anti-AQP4 diretti contro una proteina nota come glicoproteina oligodendrocitaria della mielina (MOG).

Quest'ultima è localizzata sugli oligodendrociti (cellule deputate alla formazione della mielina) e non sugli astrociti come AQP4.

Gli anticorpi anti-MOG sono responsabili di uno spettro di patologie con caratteristiche cliniche simili alla NMOSD, che oggi sono meglio classificate come Malattie associate ad anticorpi anti MOG (MOGAD) in relazione ad alcune peculiarità che le differenziano dalla NMOSD da un punto di vista clinico, laboratoristico e di radiologico⁴. Il riscontro di anticorpi anti-MOG è più frequente nei bambini dove le MOGAD possono assumere (più frequentemente che negli adulti) un decorso monofasico ed autolimitantesi¹².

A differenza dalla SM, la NMOSD ha nell'80-90% dei casi un decorso recidivante (episodi acuti di malattia ('ricadute' o 'poussé') alternati a periodi di completo o parziale recupero ('remissioni')). Sono descritte forme monofasiche che incidono per il 10-20% dei casi, mentre il decorso progressivo (peggioramento progressivo delle funzioni neurologiche fin dalla comparsa dei primi sintomi o dopo una fase recidivante senza che si manifestino vere e proprie ricadute) è estremamente raro.

I sintomi

I sintomi più comuni dell'attacco nella NMOSD sono rappresentati dalla neurite ottica e dalla mielite, tuttavia vi è anche una elevata eterogeneità delle manifestazioni cliniche e di sintomi dovuta all'interessamento possibile di siti lesionali diversi dal nervo ottico e dal midollo spinale¹³.

Sintomi più comuni in fase acuta:

- **Disturbi visivi.** Sono di solito espressione di una infiammazione del nervo ottico (neurite ottica). Il deficit visivo è solitamente severo (fino alla completa cecità), può esser bilaterale e solitamente non è associato a dolore orbitario
- **Disturbi della forza e/o della sensibilità.** Sono solitamente espressione di una localizzazione della malattia a livello del midollo spinale (mielite).
Si manifestano con difficoltà di movimento ad esordio acuto/subacuto spesso associate a disturbo della sensibilità e a disturbi vescicali.
A secondo del tratto di midollo spinale interessato il disturbo può interessare gli arti superiori e/o arti inferiori.
- **Disturbi vescicali ed intestinali.** Anche questi disturbi sono solitamente espressione di una lesione che si localizza nel midollo spinale.
Si manifestano come irresistibile bisogno di urinare (urgenza minzionale) o perdita involontaria di urina (incontinenza urinaria) o difficoltà ad urinare (ritenzione di urine), stitichezza o difficoltà a trattenere gas o feci.
- **Dolore.** Anche questi disturbi sono solitamente espressione di una mielite. Si tratta di un insieme di sensazioni fisiche spiacevoli o lancinanti, passeggero o croniche: bruciori, fitte acute, sofferenza muscoloscheletrica o più frequentemente dolori parossistici.
- **Disturbi parossistici.** Una lesione che si localizza nel midollo spinale con le caratteristiche di quella della NMOSD si rende spesso responsabile di sintomi che compaiono

improvvisamente risolvendosi altrettanto rapidamente (parossismi) come ad esempio il segno di Lhermitte (sensazione di scarica elettrica sulla schiena), spasmi, cloni (contrazioni muscolari involontarie degli arti).

- **Sindrome dell'area postrema.** Comparsa acuta-subacuta e protratta di nausea, vomito e singhiozzo invincibili. Questo insieme di sintomi è legata all'interessamento di una specifica area cerebrale nota come area postrema.
- **Sindrome diencefalica acuta.** Fa parte di quei sintomi più rari nella NMOSD e si manifesta come narcolessia (ipersonnia diurna e ripetuti attacchi di sonno), alterazioni comportamentali, ipotermia, ipotensione ed obesità legata a lesioni con interessamento di quella parte del cervello nota come diencefalo.
- **Sindrome troncoencefalica acuta.** Vertigini, perdita di equilibrio ad esordio acuto associate talora a disturbo della motilità oculare e disturbo dell'udito. Anche questi sintomi sono relativamente poco frequenti rispetto alla neurite ottica, mielite e sindrome dell'area postrema.
- Sintomi diversi legati alla formazione di lesioni al livello cerebrale, talora voluminose, spesso reversibili, la cui manifestazione clinica dipende dalle aree cerebrali interessate dalla lesione stessa.

La neurite ottica nello Spettro dei Disturbi della Neuromielite Ottica (NMOSD)

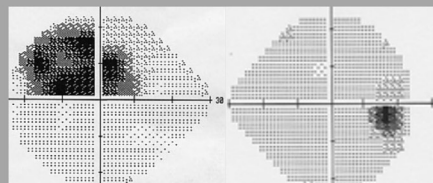
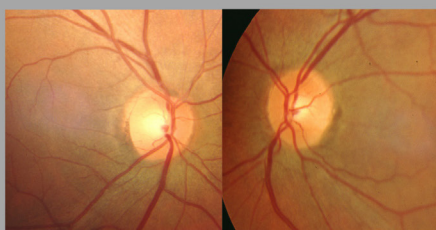
La neurite ottica nelle NMOSD presenta le caratteristiche delle Neurite ottiche Atipiche.

È quindi di estrema importanza definire le caratteristiche cliniche delle Neuriti ottiche tipiche, che ritroviamo prevalentemente nella SM che

Neurite Tipica

- ✓ Giovane donna
- ✓ Insorgenza acuta
- ✓ Monolaterale
- ✓ Dolore

- ODV 10/10; OSV 2/10
- Ishihara 17/17 OD; 3/17 OS
- APD ++ OS
- OOFundus: Normale



senza edema papillare
n.o. retrobulbare

Figura 1 - Neurite ottica tipica.

rappresenta una delle patologie che più frequentemente entrano in diagnosi differenziale con NMSOD.

Le neuriti ottiche tipiche sono prevalentemente caratterizzate da:

- Esordio in età >15 aa < 50 aa
- Interessamento monolaterale
- Presenza di dolore orbitario accentuato dai movimenti oculari
- RAPD+
- Progressione del deficit visivo < 7 gg
- Buon recupero spontaneo dopo terapia steroidea
- Fundus: Usualmente normale, edema papillare lieve nel 35% dei casi

Le Neuriti ottiche atipiche che caratterizzano invece le malattie dello spettro della neuromielite ottiche presentano i seguenti criteri clinici:

1. Esordio in età < 15 o > 50
2. Presentazione bilaterale o "sequenziale"

con coinvolgimento del secondo occhio a distanza di giorni, settimane o mesi. La neurite ottica "tipica" è quasi sempre unilaterale e raramente sequenziale.

3. Assenza di dolore orbitario nei movimenti oculari. Ciò è correlabile con la localizzazione della lesione infiammatoria che nelle forme "atipiche" è più spesso localizzata nella porzione intracranica o iuxta-chiasmatica del NO o nel tratto ottico, mentre nella NORB tipica la lesione è usualmente nel tratto orbitario. In questa parte il nervo ottico è strettamente avvolto dalle guaine meninge, ricche di terminazioni nocicettive, che vengono coinvolte dalla flogosi e muovendosi in sintonia con i movimenti del globo oculare evocano sensazioni dolorose. Nei tratti intracranici il nervo non va incontro a movimenti solidali con il globo oculare e le guaine meninge non sono così vicine al nervo e non sono coinvolte nel processo flogistico, in tali casi dunque non vi è dolore.

Atypical ON: clinical features		
	Typical	Atypical
Age	Young adult	Age >50 years or <12 years
Ethnic origin	White	African, Asian, or Polynesian descent
Laterality	Unilateral symptoms	Bilateral simultaneous or rapidly sequential
Pain	Mild periocular pain; worse on eye movement	Severe periocular pain waking patient from sleep, painless visual loss, pain persisting longer than 2 weeks
Vision	Mild to moderated unocular visual loss followed by spontaneous improvement	Severe visual loss (worse than 6/60 or 20/200), no recovery starting within 3 weeks of onset, progression of visual loss for more than 2 weeks
Appearance	Normal or swollen optic disc	Severe optic disc swelling, macular star (neuroretinitis), optic disc haemorrhages, anterior-posterior segment inflammation, marked retinal exudates
Other	Uhthoff's phenomenon, Pulfrich effect, previous self-limiting neurological episodes	Family history, neoplastic history

Figura 2 - Caratteristiche della neurite ottica tipica e atipica (from Toosy A et al. Lancet Neurol 2014).

4. Importante edema del disco ottico: nella fase acuta di una NORB tipica il disco ottico ha un aspetto normale nel 65-70% dei casi, un lieve edema è osservabile nel 30-35%, quando è coinvolta la parte più anteriore del nervo ottico. Un importante reperto di edema del disco ottico è dunque "atipico" in una NORB (Fig. 2 e 3).

ESAMI STRUMENTALI E DI LABORATORIO IN URGENZA

1. **Studi di neuro-imaging** sono indicati in urgenza soprattutto quando si ponga una differenziale con una possibile patologia compressivo-infiltrativa. Quest'ultima ha di solito decorso subacuto-cronico ma in alcuni casi (ad esempio aneurismi in rapida espansione o apoplezia ipofisaria) può

avere decorso acuto. La RM dell'encefalo associata a studio delle orbite a strato sottile è

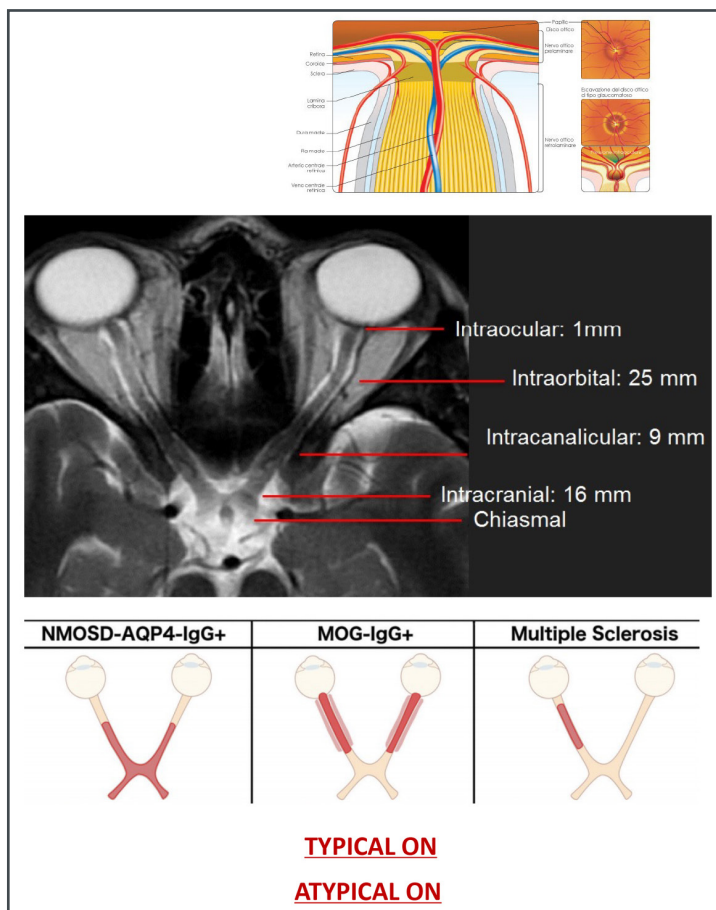


Figura 3 - Classificazione della neurite ottica (From Wingerchuk DM 2015).

con mdc è spesso in grado di localizzare la patologia lungo il decorso delle vie ottiche anteriori. Qualora la RM non sia possibile per la presenza di controindicazioni, la TC a strato sottile con mdc e lo studio angioTC potranno escludere la patologia compressiva. Tali esami comunque non sono in grado di evidenziare una patologia infiammatoria delle vie ottiche anteriori.

2. **Test immunologici:** I dosaggi degli anticorpi anti-4AQ, anti-MOG, ANA, Anti-DNA, ENA, prot. C reattiva dovrebbero essere eseguiti in tutti i casi di sospetta Neurite Ottica Atipica.
3. **Test infettivologici:** Dosaggio anticorpi anti-Treponema pallidum, del Quantiferon, anticorpi anti-Bartonella henselae e anti Borrelia burgdorferi possono essere utili in casi selezionati.
4. **Test generali di laboratorio:** Oltre agli esami di routine dovrebbe essere eseguito un dosaggio della vit. B12, ac Folico e Omocisteinemia.
5. **OCT:** Il principale esame di "Imaging" retinico e del nervo ottico, l'OCT, può dimostrare la presenza di "patterns" di perdita più o meno precoce di spessore da parte dello strato delle fibre nervose peripapillari (NFL) o delle cellule ganglionari in zona maculare (RGC).

LE TERAPIE

Le terapie attuali disponibili si suddividono in:

- Terapie della fase acuta
- Terapie modificanti il decorso di malattia
- Terapie sintomatiche

Terapie della fase acuta

Le terapie della fase acuta sono quei trattamenti destinati alla cura degli attacchi di malattia. Il trattamento deve essere tempestivo e si avvale

in prima battuta dell'uso di cortisone endovena ad alta dose per almeno 5 giorni, prontamente seguito da plasmateresi se non vi è evidenza di risposta clinica.

La plasmateresi è una procedura che mediante l'ultrafiltraggio del sangue permette la rimozione dal circolo ematico degli anticorpi patogenetici e di altre sostanze (citochine) implicate nei meccanismi di infiammazione acuta.

È stato dimostrato che un intervento precoce con la plasmateresi aumenta in misura significativa la probabilità di recupero sintomatologico a breve e medio-termine.

Normalmente vengono eseguite 5-7 sedute a giorni alterni; i principali eventi avversi possono essere malessere, cefalea e febbre durante le sedute, temporanea riduzione dei fattori della coagulazione con aumentato rischio trombotico e infezioni¹⁴.

Terapie modificanti il decorso di malattia

Le terapie modificanti il decorso di malattia, sono terapie ad attività immunosoppressiva/immunomodulante, che agendo sui meccanismi patogenetici riducono il rischio di recidiva di malattia e quindi il rischio di accumulo di disabilità. Recentemente sono stati approvati dalle autorità regolatorie (EMA ed AIFA) 3 nuovi farmaci: eculizumab, Satralizumab e Inebilizumab.

Eculizumab è un anticorpo monoclonale diretto la frazione 5 del complemento. Il complemento gioca un ruolo fondamentale nel meccanismo di danno al tessuto nervoso.

I rischi maggiori di eventi avversi sono legati alla possibile insorgenza di infezioni da batteri capsulati (come polmonite pneumococcica o meningite meningococcica) ed è pertanto richiesta la vaccinazione anti-meningococcica ed anti-pneumococcica prima del suo utilizzo.

Satralizumab, è un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'interleuchina 6 [IL6], citochina fondamentale nel meccanismo di regolazione dell'autoimmunità alterata nella NMOSD. Viene somministrato per iniezioni sottocutanee ogni 4 settimane e i principali eventi avversi sono legati a reazioni cutanee nel sito di iniezione¹⁵.

Inebilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che agisce contro il recettore CD19, presente sulla superficie delle cellule B, ed elimina una gamma più ampia di linfociti B (compresi plasmablasti e plasmacellule) rispetto agli anticorpi monoclonali anti-CD20. Si somministra per via endovenosa una volta ogni 6 mesi.

Tutti i nuovi farmaci hanno dimostrato, nei trial regolatori la capacità di ridurre il rischio di nuove ricadute cliniche nei pazienti AQP4 positivi compreso fra il 70 ed il 90%.

Le autorità regolatorie hanno approvato l'utilizzo di tali farmaci in persone che abbiano sperimentato una mancata risposta terapeutica a rituximab.

Per tutti i nuovi i farmaci non sono al momento disponibili dati circa gli effetti a lungo

termine, sia in termini di efficacia sia in termini di sicurezza

Rituximab è un anticorpo monoclonale diretto contro i linfociti B CD20+, cellule fondamentali nell'immunopatogenesi di NMOSD, poiché responsabili della produzione degli anticorpi anti-AQP4. Rituximab è inserito nell'elenco dei farmaci off-label autorizzati dalla Legge 648. Si somministra per via endovenosa in relazione al dato della ripopolazione periferica dei linfociti B (solitamente 6-9 mesi).

Il suo uso è stato correlato ad una riduzione del rischio di recidiva di malattia di circa il 70%. Nell'uso cronico è stato segnalato un calo delle difese immunitarie con maggiore rischio infettivo ed una ridotta risposta alle vaccinazioni, che è quindi consigliabile eseguire prima dell'inizio della terapia stessa¹⁵.

La scelta terapeutica deve essere ovviamente personalizzata sulle necessità del paziente, sul profilo di malattia, e decisa e condivisa tra neurologo e paziente, valutandone rischi e benefici. In caso di mancata risposta terapeutica deve essere preso in considerazione lo shift rapido ai nuovi farmaci.

REFERENCES

1. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation* 2013;10:8.
2. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002;125:1450-1461.
3. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364:2106.
4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenembaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89.
5. Quek AML, Mckeon A, Lennon VA, et al. Effects of age and sex on aquaporin-4 autoimmunity. *Arch Neurol* 2012;69:1039-43
6. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica. *Mult Scler J* 2015;21:845-53.
7. Mealy MA, Kessler RA, Rimler Z, et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5:e468.

8. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. *Neuromyelitis optica and non-organ specific autoimmunity*. *Arch Neurol* 2008;65:78–83.
9. Jacob S, Zarei M, Kenton A, et al. *Gluten sensitivity and neuromyelitis optica: two case reports*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1028–30.
10. Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M, et al. *Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter study of 16 patients*. *Neurology* 2012;78:1601–7.
11. Moghadas AN. *Environmental and genetic risk factors in the development of neuromyelitis optica* In. *Vol 15 Expert Review of Ophthalmology* 2020:1–9.
12. Buijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, Deiva K, Neuteboom RF, Hemingway C, Wassmer E; E.U. paediatric MOG consortium, Baumann M, Bartels F, Finke C, Adamsbaum C, Hacohen Y, Rostasy K. *E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 - Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders*. *Eur J Paediatr Neurol* 2020 Nov;29:2-13.
13. Dean M Wingerchuk 1, Vanda A Lennon, Claudia F Lucchinetti, Sean J Pittock, Brian G Weinshenker. *The spectrum of neuromyelitis optica*. *Lancet Neurol* 2007 Sep;6(9):805-15.
14. Siritho S, Nopsopon T, Pongpirul K. *Therapeutic plasma exchange vs conventional treatment with intravenous high dose steroid for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): a systematic review and meta-analysis*. *J Neurol*. 2021 Dec;268(12):4549-4562. doi: 10.1007/s00415-020-10257-z. Epub 2020 Oct 10.
15. Pittock SJ, Zekeridou A, Weinshenker BG. *Hope for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders - from mechanisms to trials*. *Nat Rev Neurol*. 2021 Dec;17(12):759-773. doi: 10.1038/s41582-021-00568-8. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34711906.
16. Magdalena C, Clarissa A, Sutandi N. *Comparative Analysis of Treatment Outcomes in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Treated with Rituximab, Azathioprine, and Mycophenolate Mofetil: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Innov Clin Neurosci*. 2022 Apr-Jun;19(4-6):51-64. PMID: 35958974.