

De la enfermedad de Devic al “espectro de la neuromielitis óptica”: una historia inconclusa que se extiende a lo largo de tres siglos

M. Arias

Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España.
Parte de este trabajo fue presentado en la LXVII Reunión Anual de la SEN de 2015.

RESUMEN

Introducción y objetivos: Eugène Devic (1858-1930) aparece en la historia de la Medicina y la Neurología por describir en 1894 la neuromielitis óptica (NMO). En este trabajo se revisa la evolución conceptual, a lo largo de tres siglos, del padecimiento descrito por este célebre autor lionés.

Métodos: Descripción de la historia de la NMO, basada en búsqueda bibliográfica en bases PUBMED, Science-Direct y Google Scholar, utilizando como palabras clave principales “síndrome y/o enfermedad de Devic”, “neuromielitis óptica”.

Resultados y conclusiones: Aunque los hallazgos histopatológicos en el caso descrito por Devic fueron netamente distintos de los de la esclerosis múltiple (EM), su enfermedad fue considerada, durante la mayor parte del siglo XX, como una mera variante de ésta. En los inicios del siglo XXI se descubrieron los anticuerpos anti-aquaporina 4 (anti-AQP4) como causa de NMO y de otros cuadros, integrados ahora dentro del denominado “espectro NMO”, que puede coexistir con otros padecimientos autoinmunes y paraneoplásicos. La situación se ha complicado al describirse cuadros similares, producidos por anticuerpos anti-mielina de oligodendrocito (anti-MOG) y otros seronegativos. La presentación clínica (mielitis, neuritis óptica grave, hipo incoercible, síndromes de tronco e hipotalámicos, cuadros encefalopáticos), el estudio del LCR (ausencia de bandas oligoclonales y pleocitosis polimorfonuclear), y las imágenes de resonancia magnética y de tomografía de coherencia óptica, serán pilares para sospechar el espectro NMO, solicitar las determinaciones serológicas específicas (anti-AQP4 y anti-MOG), e instaurar el tratamiento inmunosupresor adecuado, teniendo en cuenta que los fármacos modificadores del curso de la EM pueden empeorar la NMO.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Devic, anti-AQP4, neuromielitis óptica, historia de la neurología, esclerosis múltiple, anti-MOG

Introducción

Eugène Devic nació en el año 1858 en La Cavalerie-Aveyron, localidad del sur de Francia, perteneciente al distrito de Midi-Pyrenées; fue el único hijo de una acomodada familia de vinateros. Cursó sus estudios de Medicina en la Facultad de Lyon. En el año 1882 comenzó su formación específica y se graduó en 1886 con el trabajo titulado “Des rachutes de la fièvre typhöde”. Sus principales mentores fueron los profesores Bouveret y Tripier. A lo largo de su vida profesional trabajó en diversos campos de la medicina, destacando en anatomía patológica, pediatría, cardiología, gastroenterología y

neurología. Realizó diversas aportaciones sobre distintos temas neurológicos, tales como la corea infantil, la psicosis polineurítica, la locura tífica y los tumores cerebrales¹⁻⁴. Falleció en 1930.

Devic era una persona discreta y trabajadora, adornada de grandes cualidades, que le hicieron destacar tanto en el ámbito de la práctica clínica como en el de la docencia médica¹. Puede sostenerse que, junto con J. Froment, conformó, en las dos décadas finales del siglo XIX y las dos primeras del siglo XX, el tándem más representativo de la neurología lionesa frente a la todopoderosa escuela parisina⁵. Su hijo André, su nieto Michel y Christian



Figura 1. Galería de personajes: A) E. Devic. B) W.R. Brain. C) C. Confavreux. D) V.A. Lennon.

Confavreux, su descendiente más lejano, y un reconocido experto dentro del campo de las enfermedades desmielinizantes, continuaron su fructífera labor (Figura 1, A y 1 C).

Eugène Devic pasó a la historia de la Medicina y de la Neurología por haber presentado en el I Congreso Francés de Medicina, celebrado en Lyon en 1894, una comunicación sobre un nuevo síndrome, “la neuromielitis óptica aguda”, basado en el estudio histopatológico de un caso propio y en la revisión de otros 16 similares notificados previamente^{6,7}. Poco después de la mencionada comunicación, Fernand Gault (1873-1936) leía su tesis, supervisada por Devic, en la que postuló que la neuromielitis óptica (NMO) tendría una etiología infecciosa, que provocaría dos “fuegos” distantes en el sistema nervioso central (SNC), uno oftálmico y otro medular⁸.

El presente trabajo tiene como objetivo principal la realización de una descripción histórica de la NMO, una de las clásicas variantes de la esclerosis múltiple (EM), ahora separada como entidad independiente, teniendo como base una búsqueda bibliográfica en PubMed, Science- Direct, y Google Scholar (palabras clave: enfermedad y/o síndrome de Devic, neuromielitis óptica).

Desarrollo

El caso descrito por Devic

Se trataba de una mujer de 45 años y de raza caucásica que fue atendida, en diciembre de 1892, en el Hospital

Hôtel-Dieu de Lyon, por malestar general, cefalea y síndrome depresivo; el 27 de enero de 1893 presentó retención urinaria y paraparesia, que evolucionó a paraplejía en unos 10 días y además desarrolló, en ese mismo período de tiempo, amaurosis con edema de papila bilateral. Falleció el 4 de marzo de 1893 y su muerte fue atribuida a una infección secundaria a úlceras de decúbito. El examen histopatológico de su cerebro resultó normal, pero en la médula espinal presentaba una lesión dorsal inferior de 5 cm de longitud y otra lumbar; también observaron lesiones en ambos nervios ópticos. Las lesiones medulares afectaban tanto a la sustancia blanca como a la sustancia gris y no eran completas transversalmente; había necrosis, inflamación con infiltración celular y los vasos aparecían engrosados, pero no se encontraron trombosis ni hemorragias. En los nervios ópticos predominaba la desmielinización^{6,7}.

Algunos casos de mielitis y neuritis óptica descritos antes de Devic

En diversos trabajos, S. Jarius y B. Wildemann⁴ han investigado los posibles casos de síndrome de Devic publicados antes de la descripción del propio autor lionés. Así, en 1804, A. Portal, médico de Louis XVIII y fundador de la Academia Nationale de Medicine, publicó el caso del Marqués de Causan, que sufrió amaurosis e inflamación medular⁹. En *Pathological and practical research on diseases of the brain and spinal cord* (1829), John Abercrombie describió un caso de pérdida de visión, vómitos e hipo incoercibles; acuñó el término

de “neuroencefalitis óptica”⁴. Giovanni B. Pescetto notificó en 1844 en el *Giornale delle scienze mediche della Società medico-chirurgica di Torino* un cuadro reversible (fue tratado con sangrías) de amaurosis y mielitis cervical¹⁰. En el año 1850, Christopher M. Durrant describió en el *British Medical Journal* un caso de amaurosis bilateral y tetraparesia¹¹. También Jacob A. L. Clarke había publicado en *Lancet* (1862)¹¹ un caso de neuritis óptica bilateral y mielitis transversa extensa. Thomas C. Allbutt, inventor del termómetro clínico, merece, sobre todo para los historiadores de habla inglesa, los mismos honores que Devic, al haber notificado en 1870 un caso de mielitis aguda y afectación oftálmica (“*a sympathetic eye disorder*”), subrayando la utilidad del oftalmoscopio en la exploración de los pacientes con patología medular^{13,14}. Adolf Wurst publicó en *Przegląd Lekarski* (1876) el caso de una mujer de 30 años con neuritis óptica bilateral y mielitis transversa; al cabo de un año se había recuperado¹⁵.

Síndrome de Devic y enfermedad de Devic

Devic y Gault establecieron que las lesiones de la neuromielitis óptica eran distintas de las producidas por

la “esclerosis en placas” –denominación francesa de la EM– tanto en lo que concierne a su localización (médula y nervio óptico, aunque algunos pacientes también tenían lesiones en el tronco cerebral) como a su estructura. Quizás el gran mérito de E. Devic haya sido la introducción de la denominación “neuromielitis óptica” y sobre todo el otorgarle la condición de síndrome, es decir, un cuadro anatómo-clínico susceptible de ser producido por causas diversas. En contra de las propias ideas de este autor francés, desde el año 1907 se comenzó a hablar de enfermedad de Devic para nombrar la asociación de neuritis óptica y mielitis extensa. Este hecho vino motivado por la amplia aceptación de la propuesta del turco Peppo Acchioté, que presentó un caso propio de neuritis óptica bilateral y paraparesia con trastorno de esfínteres, en la Société Neurologique de Paris; su propuesta de “enfermedad de Devic” fue aceptada por aclamación¹⁶.

A lo largo del siglo XX, se sucedieron las descripciones de casos como “enfermedad de Devic”, aunque con múltiples variaciones sobre el mismo tema de la asociación de neuritis óptica y mielitis: *neuropticomylite* (Devic), *neuro-myélite diffuse aigüe* (Gault), *neuro-optic mielitis*, *Neuromyelites optica* (Erwin Strasny), *neurópticomielitis aguda*,

Tabla 1. Resumen cronológico de los hitos principales en la neuromielitis óptica.

Año	Autor(es)	Hechos/descripción/descubrimiento	C. B.
1804	A. Portal	Caso del Marqués de Candus, afecto de amaurosis y mielitis	9
1829	J. Abercrombie	Caso de amaurosis, vómitos e hipo incoercible (“neuroencefalitis óptica”)	4
1844	G.B. Pescetto	Caso de amaurosis y mielitis cervical	10
1850	C.M. Durrant	Amaurosis bilateral y tetraparesia	11
1862	J.A.L. Clarke	Neuritis óptica bilateral y mielitis extensa	11
1870	T.C. Allbutt	Mielitis aguda y afectación ocular (“ <i>a sympathetic eye disorder</i> ”)	14
1876	A. Wurst	Neuritis óptica bilateral y mielitis transversa	15
1894	E. Devic	I Congreso de Medicina (Lyon): “neuromielitis óptica aguda”	6, 7
1894	F. Gault	Tesis doctoral: “neuromielitis óptica”	8
1907	P. Acchioté	Neuritis óptica bilateral y paraparesia: “enfermedad de Devic”	16
1933	W.R. Brain	La enfermedad de Devic como variante de la EM	23
1938	D. McAlpine	Neuromielitis óptica familiar	24
1949	G. Cruz	Describe 3 casos españoles de enfermedad de Devic	31
1999	D. Wingerchuk et al.	Síndrome de Devic y primeros criterios diagnósticos	33
2004	V.A. Lennon et al.	IgG-NMO	37
2005	V.A. Lennon et al.	La IgG-NMO pasa a ser anti-AQP4	38
2015	D. Wingerchuk et al.	El espectro NMO y sus 6 cuadros clínicos: criterios diagnósticos	49

C.B.: citas bibliográficas.

Tabla 2. Primeros criterios diagnósticos de la neuromielitis óptica antes de descubrirse los anti-AQP4 (Wingerchuck et al. 1999).

Crterios absolutos	Crterios mayores	Crterios menores
Neuritis óptica	RM cerebral normal	Neuritis óptica bilateral
Mielitis aguda	RM: hiperseñal medular extensa (3 o más cuerpos vertebrales)	Neuritis óptica grave con agudeza visual < 20/200
Ausencia de enfermedad del SN fuera del nervio óptico y médula espinal	LCR: > 50 leucocitos/mm ³ ó > 5 neutrófilos/mm ³	Paresia grave de uno o varios miembros (< 2 en escala MRC)
Necesarios todos siempre	Necesarios al menos 1 más los criterios absolutos	Necesarios al menos 2 más los criterios absolutos

SN: Sistema Nervioso; MRC: Medical Research Council

neuropticomielitis, *ophthalmoneuromyélite*, oftalmomielitis, mielitis oftálmica^{4,17-21}.

A partir de la publicación en 1933, por parte de W.R. Brain (Figura 1B), de su influyente y muy difundido tratado sobre *Diseases of the nervous system*, la neuromielitis óptica de Devic (NMO) fue considerada hasta finales del pasado siglo como una variante de la EM^{22,23}. El propio McAlpine publicó los primeros casos familiares de NMO²⁴.

No obstante, muchos fueron los autores que constataron y subrayaron sus diferencias, tanto desde el punto de vista clínico (neuritis óptica grave y ocasionalmente bilateral, mielitis extensa y falta de respuesta a los interferones en la NMO) como paraclínico (frecuente pleocitosis polimorfonuclear y superior a 50 céls./mm³ y con ausencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo [LCR], además de la falta de las lesiones habituales y típicas de la EM en el estudio de resonancia magnética [RM] cerebral)²⁵. Se describieron algunos casos de origen paraneoplásico^{26,27} y otros asociados a enfermedades autoinmunes como síndrome de Sjögren²⁸, tiroiditis de Hashimoto, lupus eritematoso sistémico²⁹, diabetes tipo I, enfermedad celíaca y miastenia gravis³⁰. Poco a poco se fue recuperando la antigua concepción de síndrome de Devic. En España, de Gispert Cruz publicó, en 1949, en *Anales de Medicina y Cirugía* tres casos de enfermedad de Devic³¹, señalando que a su juicio era una enfermedad independiente de otras desmielinizantes; en 1969, López Nieto y Noya-García publicaron un caso de neuromielitis óptica en *Archivos de la Sociedad Oftalmológica Hispanoamericana*, que inicialmente decidieron tratar con tuberculostáticos ante la posibilidad de etiología tuberculosa³².

En el año 1999, Dean Wingerchuck y otros autores de la Mayo Clinic decidieron, ante las patentes diferencias entre la NMO y la EM, revisar las historias clínicas de 71 pacientes con diagnóstico de síndrome de Devic, atendidos desde 1950 a 1997: 23 presentaron un curso monofásico y 48 recidivante³³. Los casos recurrentes acumulaban importante discapacidad tras los brotes y un tercio de ellos murieron por fracaso respiratorio causado por mielitis cervical. También constataron que la mayoría de los pacientes presentaban, en el estudio de RM, un cerebro normal y lesiones medulares longitudinalmente extensas (extensión igual o superior a 3 cuerpos vertebrales); así mismo confirmaron, en su amplia serie, las alteraciones del LCR (pleocitosis superior a 50 céls./mm³ con predominio de polimorfonucleares neutrófilos). Teniendo en cuenta los hallazgos de su trabajo de revisión clínica propusieron los primeros criterios diagnósticos de la NMO, que se detallan en la Tabla 2³². Posteriormente autores del mismo grupo aventuraron una hipótesis de enfermedad mediada por anticuerpos^{34,35}; la separación definitiva de NMO y EM estaba cada vez más cercana³⁶.

En el año 2004, Vanda A. Lennon (Figura 1D) junto con otros investigadores comunicaron el hallazgo, en el suero de pacientes con fenotipo indicativo de NMO (102 casos de EE UU y 12 de Japón) de un anticuerpo, al que denominaron IgG-NMO, y que tenía la característica de unirse y marcar la glía limitante, la piamadre, el epéndimo y las arteriolas subpiales, que penetran por los espacios de Virchow-Robin; es decir, estructuras relacionadas con la barrera hematoencefálica³⁷. Un año más tarde, los mismos autores establecieron que tal IgG-NMO tenía como diana específica a un canal de

aquaporina-4, presente en los pies de los astrocitos^{38,39}. La NMO con anticuerpos antiaquaporina-4 (anti-AQP4) al disponerse de este marcador patogénico, quedaba, separada de la EM, hecho que dio pie para una segunda revisión de sus criterios diagnósticos⁴⁰. A partir de ellos se publicaron series multicéntricas⁴¹; también se investigó una cohorte de pacientes con síndromes clínicos aislados sugestivos de EM, en la que se encontraron anti-AQP4 en un 4% de los casos⁴². Actualmente se conoce que los anti-AQP4 tienen capacidad de fijarse sobre dos formas diferentes de la AQP-4: al fijarse sobre la isoforma M1 dan lugar a internalización del receptor, mientras que al hacerlo sobre la M23 se produce activación del complemento,

con degranulación de eosinófilos y participación de neutrófilos y células NK⁴³⁻⁴⁸.

El espectro NMO

Al extenderse la técnica de determinación de los anticuerpos anti-AQP4, se fue comprobando que no siempre estaban presentes en pacientes con cuadros clínicos y de neuroimagen totalmente sugestivos de NMO y, por otra parte, sí eran positivos en otras presentaciones clínicas muy distintas.

Un panel de expertos, liderado por D. Wingerchuck, establecieron en 2015 el concepto de “espectro NMO”,

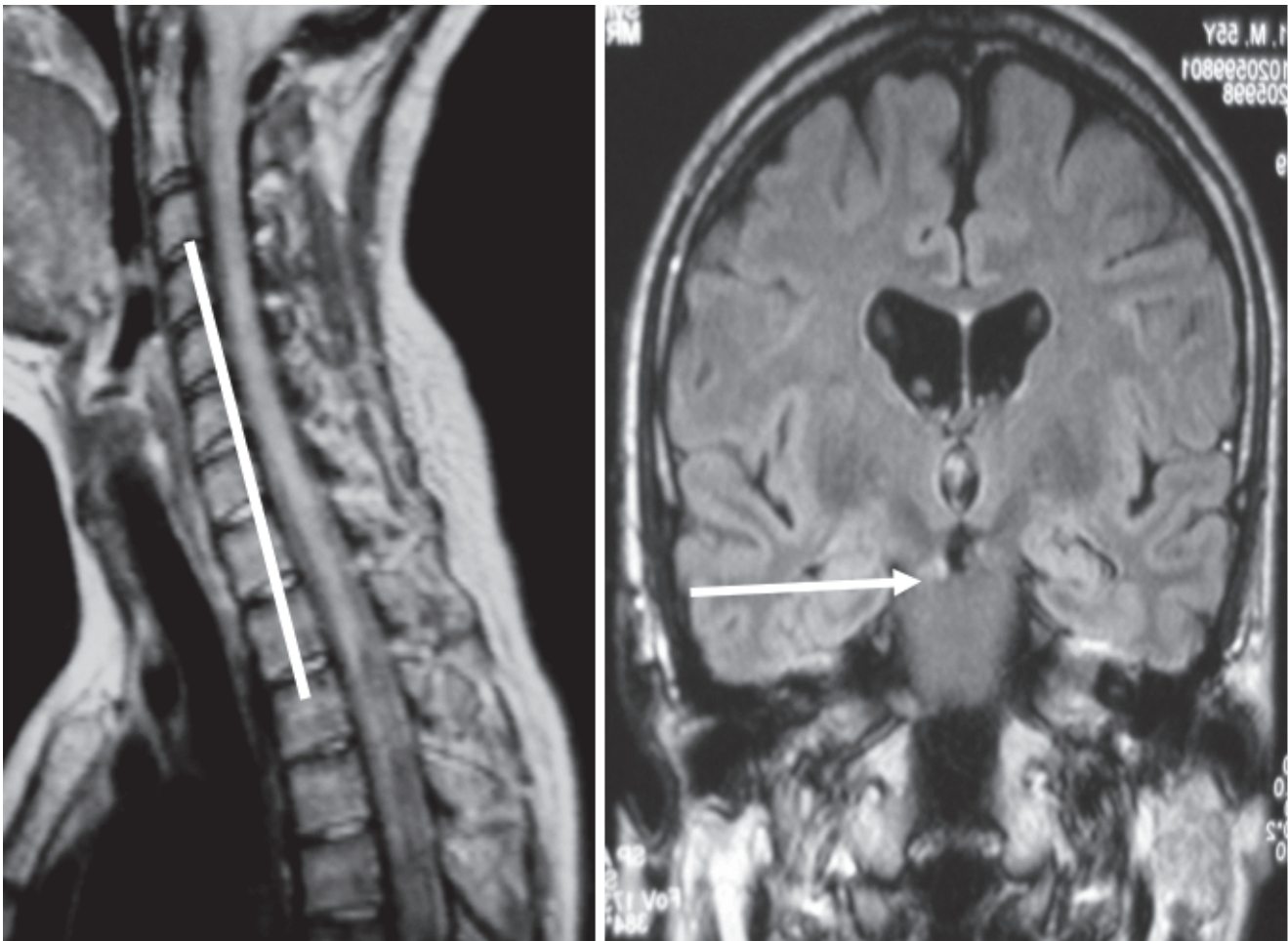


Figura 2. Estudio de RM de un caso (personal del autor) de NMO con presencia de anti-AQP4: hiperseñal extensa en médula cervical (flecha) e hiperseñal hipotalámica (flecha).

integrado por 6 cuadros clínicos cardinales: 1) neuritis óptica; 2) mielitis aguda; 3) síndrome del área postrema con hipo y vómitos; 4) síndrome agudo de tronco cerebral; 5) síndrome diencefálico con narcolepsia y lesiones típicas en RM; 6) síndrome cerebral con lesiones de RM sugestivas de NMO. Para establecer el diagnóstico de espectro NMO, los autores indicaron que debería estar presente uno de los cuadros clínicos señalados y ser positivos los anti-AQP4, recomendando la detección de estos mediante ensayo basado en células. Por otra parte, manifestaron que, ante la presencia de dos cuadros clínicos cardinales y anti-AQP4 negativos, se podría realizar el diagnóstico de espectro-NMO si uno de tales cuadros era mielitis longitudinalmente extensa, neuritis óptica o síndrome de área postrema; además sería necesaria la presencia de un curso recidivante y diseminación espacial en RM, sin olvidar la exclusión de otros diagnósticos alternativos⁴⁹.

Más allá del espectro NMO

El concepto de espectro NMO, expuesto en el párrafo precedente, ha servido para enfocar diversos cuadros, teniendo en cuenta los mencionados síndromes clínicos y la detección de los anti-AQP4. No obstante, hay que reconocer que nos encontramos ante una situación no totalmente aclarada y distante de estar resuelta; esta afirmación se apoya en varias razones: 1) solapamiento de NMO con otros padecimientos autoinmunes, tales como lupus eritematoso sistémico²⁹, síndrome de Sjögren²⁸, síndromes paraneoplásicos^{26,27}, etc.; 2) en algunos pacientes con síndrome clínico indicativo de espectro NMO no se detectan anti-AQP4 pero sí anticuerpos anti-glucoproteína de la mielina oligodendrocítica (anti-MOG)^{50,51}; 3) en los países orientales y en América Latina, donde la NMO es más prevalente, ésta nueva entidad debe diferenciarse de las formas óptico-espinales de la EM⁵²⁻⁵⁶.

Para el diagnóstico diferencial entre las formas óptico-espinales de EM y el espectro NMO sirven de ayuda el perfil del LCR⁵³, las imágenes de la RM^{57,58} (Figura 2) y de la tomografía de coherencia óptica⁵⁹ (TCO), la evolución clínica con curso a brotes y mayor gravedad de la NMO, y sobre todo la determinación de los anti-AQP4. Tal diagnóstico tiene importancia ya que se sabe que muchos fármacos modificadores del curso de la EM (interferón-beta⁶⁰, acetato de glatirámico⁶¹, natalizumab⁶², fingolimod⁶³) pueden empeorar la NMO.

En un reciente estudio comparativo entre el síndrome de anticuerpos anti-MOG y el espectro NMO se encontró, en lo que respecta al primero, una mayor afectación de varones y de menor edad y una localización predominante de las lesiones en el cono medular y en los núcleos grises^{50,51}. Tal estudio concluía que en todos los pacientes con síndrome indicativo de espectro NMO y anti-AQP4 negativos deberían determinarse los anti-MOG. El espectro etiológico y el pronóstico de la mielitis aguda longitudinalmente extensa ha sido investigado en un estudio multicéntrico español, en la que solo se detectaron anticuerpos anti-AQP4 en el 9% de 23 pacientes de los pacientes incluidos; en este estudio no se determinaron los anti-MOG⁶⁴.

En el espectro NMO, corticoides, inmunoglobulinas y la plasmaféresis constituyen las opciones terapéuticas para los brotes; diversos inmunosupresores, que van desde la azatioprina⁶⁵ al rituximab, se utilizan para modificar el curso de la enfermedad^{46,48,66}.

Conclusiones

El síndrome de Devic, descrito en la segunda mitad del siglo XIX como neuromielitis aguda, pasó a ser considerado como una variante de la EM durante la mayor parte del siglo XX; en los inicios del siglo XXI se descubrieron los anticuerpos anti-AQP4 como causa de la neuromielitis óptica y de otros cuadros, integrados ahora dentro del “espectro NMO”, entidad que, en determinados casos, se asocia a otros padecimientos autoinmunes y síndromes paraneoplásicos. De todos modos, la situación se ha complicado al describirse casos con gran similitud, producidos por anticuerpos anti-MOG y otros seronegativos. La presentación clínica (mielitis, neuritis óptica grave, hipo y vómitos incoercibles, síndromes de tronco e hipotalámicos, cuadros encefalopáticos), el LCR (ausencia de BOC y pleocitosis polimorfonuclear), y las imágenes de RM y de TCO serán pilares para sospechar el espectro NMO y poner en marcha las pruebas serológicas (anti-AQP4 y anti-MOG en caso de negatividad de los anteriores) e instaurar un tratamiento inmunosupresor distinto del de la EM.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gavallardin L. Eugène Devic. *Arch Mal Coeur* 1930;23:302.
2. Miyazawa I, Fujihara K, Itoyama Y. Eugène Devic (1858-1930). *J Neurol*. 2002;249:351-2.
3. Iglesias-Rodríguez A, Gil D, Restrepo JF, Iglesias-Gamarra A. Historia de la enfermedad de Devic. *Rev Colomb Reumatol*. 2011;18:271-84.
4. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*. 2013;10:8. doi: 10.1186/1742-2094-10-8.
5. Moulin T, Clarac F, Petit H, Broussolle E. Neurology outside Paris following Charcot. *Front Neurol Neurosci*. 2011;29:170-86.
6. Devic E. Myélite aiguë dorso-lombaire avec névrite optique - Autopsie. *Congr Fr Méd*. 1894;1:434-9.
7. Devic E. Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. *Bull Méd*. 1894;8:1033-4.
8. Gault F. De la Neuro-myélite optique aiguë (tesis doctoral). Lyon: Faculté de Médecine et de Pharmacie; 1894.
9. Jarius S, Wildemann B. The case of the Marquis de Causan (1804): an early account of visual loss associated with spinal cord inflammation. *J Neurol*. 2012;259:1354-7.
10. Jarius S, Wildemann B. 'Noteomielite' accompanied by acute amaurosis (1844). An early case of neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2012;313:182-4.
11. Jarius S, Wildemann B. An early British case of neuromyelitis optica (1850). *BMJ*. 2012;345:e6430.
12. Jarius S, Wildemann B. An early case of neuromyelitis optica: on a forgotten report by Jacob Lockhart Clarke, FRS. *Mult Scler*. 2011;17:1384-6.
13. Allbutt TC. On the ophthalmoscopic signs of spinal disease. *Lancet*. 1870;1:76-8.
14. Jarius S, Wildemann B. On the contribution of Thomas Clifford Allbutt, F.R.S., to the early history of neuromyelitis optica. *J Neurol*. 2012;260:100-4.
15. Jarius S, Wildemann B. Devic's disease before Devic: Bilateral optic neuritis and simultaneous myelitis in a young woman (1874). *J Neurol Sci*. 2015;358:419-21.
16. Acchiote P. Sur un cas de neuromyérite subaiguë ou maladie de Devic. *Rev Neurol*. 1907;15:775-7.
17. De Lapersonne F. Le syndrome de la névrite optique associée à la myélite ophthalmo-neuromyérite. *Rev Neurol (Paris)*. 1911;21:378-81.
18. Goulden C. Optic neuritis and myelitis. *Ophthalmic Review*. 1914;34:193-209.
19. Beck GM. A case of diffuse myelitis associated with optic neuritis. *Brain*. 1927;50:687-703.
20. Marinesco G, Draganesco S, Sager O, Grigoresco D. Sur une forme particulière anatomoclinique d'ophthalmo-neuromyérite. *Rev Neurol (Paris)*. 1930;53:193-228.
21. Stansbury FC. Neuromyelitis optica (Devic's disease). Presentation of five cases, with pathological study and review of the literature. *Arch Ophthalmol*. 1949;42:292-335.
22. Brain WR. *Diseases of the Nervous System*. London: Cumberlege, 1933.
23. Brain WR. Critical review: disseminated sclerosis. *QJM*. 1930;23:343-91.
24. McAlpine D. Familial neuromyelitis optica: its occurrence in identical twins. *Brain*. 1938;61:430-38.
25. Fazekas F, Offenbacher H, Schmidt R, Strasser-Fuchs S. MRI of neuromyelitis optica: evidence for a distinct entity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:1140-42.
26. Pittock SJ, Lennon VA. Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Arch Neurol*. 2008;65:629-32.
27. Antoine JC, Camdessanché JP, Absi L, Lassablière F, Féasson L. Devic disease and thymoma with anti-central nervous system and antithymus antibodies. *Neurology*. 2004;62:978-80.
28. Kahlenberg JM. Neuromyelitis optica spectrum disorder as an initial presentation of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:343-8.
29. Gibbs AN, Moroney J, Foley-Nolan D, O'Connell PG. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus: a case report. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:470-1.
30. Gotkine M, Fellig Y, Abramsky O. Occurrence of CNS demyelinating diseases in patients with myasthenia gravis. *Neurology*. 2006;67:881-3.
31. De Gispert-Cruz I. Enfermedad de Devic. *An Med Cir* 1949;26:116-9.
32. Lopez-Nieto C, Noya-García M. Neuromielitis óptica. *Arch Soc Oftal Hisp-Amer*. 1969;29:445-53.
33. Wingerchuck DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53:1107-14.
34. Lucchinetti CF, Mandler RE, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanism in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002;150:1450-61.
35. Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: what it is and what it might be. *Lancet*. 2003;361:889-90.
36. De Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, Ferriby D, Chatel M, Vermersch P. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003;9:521-25.
37. Lennon VA, Wingerchuck DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum antibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364:2106-12.
38. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal MS binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005;202:473-7.
39. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuck DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol*. 2006;63:964-8.
40. Wingerchuck DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66:1485-9.
41. Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, Tavolato B, Giometto B, Graus F, Spanish-Italian NMO study group. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO). Application in a series of suspected patients. *J Neurol*. 2007;254:1233-7.
42. Rubiera M, Río J, Tintoré M, Nos C, Rovira A, Téllez N, Montalban X. Neuromyelitis optica diagnosis in clinically

- isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66:1568-70.
43. Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:383-92.
 44. Fazio R, Radaelli, Furlan R. Neuromyelitis optica: concepts in evolution. *J Neuroimmunol*. 2011;231:100-4.
 45. Levy M, B. Wildemann B, Jarius S, Orellano B, Sasidharan S, Weber MS, Stuve O. Immunopathogenesis of neuromyelitis optica. *Adv Immunol*. 2014;121:213-42.
 46. Uzawa A, Mori M, Kuwabara S. Neuromyelitis optica: concept, immunology and treatment. *J Clin Neurosci*. 2014;21:12-21.
 47. Pereira WL, Reiche EM, Kallaur AP, Kaimen-Maciel DR. Epidemiological, clinical and immunological characteristics of neuromyelitis optica: A review. *J Neurol Sci*. 2015;355:7-17.
 48. Bernard-Valnet R, Martignier R. Évolution du spectre de la neuromyélie optique de Devic. *Presse Med*. 2015;44:401-10.
 49. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennet JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85:177-89.
 50. Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol*. 2014;71:276-83.
 51. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Graig J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology*. 2012;79:1273-7.
 52. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF: Comparative immunopathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:343-50.
 53. Nakashima I, Fukazawa T, Ota K, Nohara C, Warabi Y, Ohashi T, et al. Two subtypes of optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan: clinical and laboratory features. *J Neurol*. 2007;254:488-92.
 54. Kira J. Neuromyelitis optica and asian phenotype of multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1142:58-71.
 55. Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, Küker W, Luppe S, Leite MI, et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology*. 2013;80:1330-7.
 56. Jurynczyk M, Craner M, Palace J. Overlapping CNS inflammatory diseases: differentiating features of NMO and MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:20-5.
 57. Li Y, Xie P, Lv F, Mu J, Li Q, Yang Q, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in neuromyelitis optica. *Acta Neurol Scand*. 2008;118:218-25.
 58. Graber JJ, Kister I, Geyer H, Khaund M, Herbert J. Neuromyelitis optica and concentric rings of Baló in the brainstem. *Arch Neurol*. 2009;66:274-5.
 59. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Shepherd JB, Klawiter EC, Song SK, Cross AH. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72:1077-82.
 60. Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol*. 2010;67:1016-7.
 61. Bergamaschi R, Uggetti C, Toniatti S, Egitto MG, Cosi V. A case of relapsing neuromyelitis optica treated with glatiramer acetate. *J Neurol*. 2003;250:359-61.
 62. Kitley J, Evangelou N, Küker W, Jacob A, Leite MI, Palace J. Catastrophic brain relapse in seronegative NMO after a single dose of natalizumab. *J Neurol Sci*. 2014;339:223-5.
 63. Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2012;18:113-5.
 64. Sepúlveda M, Blanco Y, Rovira A, Rio J, Mendibe M, Llufriu S, et al. Analysis of prognostic factors associated with longitudinally extensive transverse myelitis. *Mult Scler*. 2013;19:742-8.
 65. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology*. 1998;51:1219-20.
 66. Ratelade J, Verkman AS. Neuromyelitis optica: aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44:1519-30.