

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ СПЕКТРУ ОПТИКОМІЄЛІТ-
АСОЦІЙОВАНИХ РОЗЛАДІВ**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2023

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Скорочення	5
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ	6
ВСТУП	7
МЕТОДИ.....	8
КОНСЕНСУСНІ КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ	9
ДІАГНОСТИКА	14
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ.....	26
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРЕВЕНТИВНОЇ ТЕРАПІЇ	28
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	44

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Гриценко Олександр Володимирович	заступник начальника Фармацевтичного управління-начальник відділу з питання якості та доступності лікарських засобів, їх раціонального застосування Фармацевтичного управління Міністерства охорони здоров'я України;
Гриб Вікторія Анатоліївна	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Слободін Тетяна Миколаївна	професор кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Бондаренко Анастасія Валеріївна	професор кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Кальбус Олександр Іванович	завідувач кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету;
Московко Геннадій Сергійович	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова;
Чоп'як Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Яцишин Роман Іванович	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейко Івано-Франківського національного медичного університету;
Панасюк Олена Леонідівна	старший науковий співробітник державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (за згодою);

Пашковський Вадим Іванович	завідувач відділення неврології № 1 комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» (за згодою);
Семеряк Орест Михайлович	керівник центру нервово-м'язових захворювань комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (за згодою);
Дельва Михайло Юрійович	завідувач кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету;
Личко Володимир Станіславович	доцент кафедри нейрохірургії та неврології навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету.

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
-------------------------------	--

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Негрнич Тетяна Іванівна	завідувач кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н., професор
Прокопів Марія Мирославівна	завідувач кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2028 рік

Скорочення

ВВІГ	внутрішньовенні імуноглобуліни
ГРЕМ	гострий розсіяний енцефаломієліт
КТ	комп'ютерна томографія
МГДО	Міжнародна група з діагностики ОНМ
МРТ	магнітно-резонансна томографія
ОНМ	оптиконевромієліт
РКД	рандомізоване клінічне дослідження
РС	розсіяний склероз
СМР	спинномозкова рідина
ЦНС	центральна нервова система
AQP4-IgG	антитіла до аквапорину-4
Area postrema	ділянка в задніх відділах довгастого мозку
ARR	absolute risk reduction - абсолютне зниження ризику (різниця частоти результатів у контрольній групі та частоти результатів в експериментальній групі)
AZA	азатиоприн
EDSS	Expanded Disability Status Scale - Розширена шкала інвалідизації
IgG	імуноглобулін G
IST	immunosuppressive therapy - імуносупресивна терапія
IVMP	intravenous methylprednisolone - внутрішньовенний метилпреднізолон
LATAM	Latin America - Латинська Америка
LETM	longitudinally extensive transverse myelitis - повздожньо-поширений поперечний мієліт
MMF	мікофенолат мофетил
MOG-IgG	myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG - антитіла до мієлінового олігодендроцитарного глікопротеїну
MOGAD (анти-MOG)	myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease - захворювання, асоційоване з антитілами до мієлінового олігодендроцитарного глікопротеїну
NMOSD	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders - спектр оптикомієліт-асоційованих розладів
RTX	ритуксимаб

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

Дана клінічна настанова (КН) є результатом синтезу та адаптації для системи охорони здоров'я України версією клінічних настанов **Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice (2020)**, **International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders (2015)**, **Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (2021)**, що були обрані мультидисциплінарною робочою групою як приклади найкращої практики надання медичної допомоги дорослим пацієнтам з оптиконевромієлітом та ґрунтується на доступних до цього часу даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки діагностичних та лікувальних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічні настанови були обрані на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE.

Група неврологів з Латинської Америки, які є експертами з демієлінізуючих захворювань і веденню та догляду за пацієнтами з Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) протягом 2019 та 2020 років виробили консенсусні рекомендації щодо ведення та лікування пацієнтів з NMOSD у Латинській Америці (LATAM). Для досягнення цього консенсусу була використана методологія RAND/UCLA.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану кожного окремого пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у конкретному медичному закладі.

Клінічна настанова «Діагностика та лікування спектру оптикомієліт-асоційованих розладів» має на меті допомогти лікарю та пацієнту у прийнятті раціонального рішення щодо ведення пацієнта, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доступних до цього часу доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і спеціалізовану медичну допомогу.

International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders

ВСТУП

Оптиконевромієліт (ОНМ) — це запальний синдром ЦНС, відмінний від розсіяного склерозу (РС), який пов'язаний із антитілами сироватки крові (Ig G) до аквапорину-4 (AQP4-IgG). Попередні діагностичні критерії ОНМ вимагали ураження зорового нерва та спинного мозку, але може мати місце більш обмежене або більш значне ураження ЦНС. Міжнародна група з діагностики ОНМ (МГДО) була скликана для розробки переглянутих діагностичних критеріїв з використанням систематичних оглядів літератури та електронних опитувань для полегшення консенсусу. Нова номенклатура визначає уніфікований термін «спектр оптикомієліт-асоційованих розладів» (NMOSD), який додатково стратифікується за допомогою серологічного тестування (NMOSD з або без AQP4-IgG). Основні клінічні характеристики, необхідні для пацієнтів із NMOSD з AQP4-IgG, включають клінічні синдроми або результати МРТ, пов'язані з ураженням зорових нервів, спинного мозку, area postrema, інших структур стовбура мозку з діенцефальними або церебральними проявами. Більш суворі клінічні критерії з додатковими результатами нейровізуалізації необхідні для діагностики NMOSD без AQP4-IgG або коли серологічне тестування недоступне. МГДО також запропонувала стратегії перевірки та досягла консенсусу щодо діагностики NMOSD у дітей та концепцій монофазного NMOSD та оптикоспінального РС.

ОНМ - це запальне захворювання ЦНС, яке відрізняється від РС.^{1,2} Воно стало відомим як хвороба Девіка після публікації доповіді у 1894 році,^{3,e1,e2} Традиційно ОНМ вважався монофазним розладом, що складається з одночасного двостороннього невриту зорового нерва та поперечного мієліту, проте у 20-му столітті були описані випадки рецидивуючого перебігу.³ Обстеження за допомогою МРТ виявило нормальні скани головного мозку та 3-х сегментний повздовжньо-поширений поперечний мієліт (LETM) при ОНМ.^{4,e3} ОНМ, як нозологія, а особливо те, чи є вона топографічно обмеженою формою РС, залишалася дискусійною.

Важливим досягненням стало виявлення у більшості пацієнтів сироваткових антитіл, які спрямовані на водний канал аквапорин-4 (AQP4-IgG),^{5,6} який є високоспецифічними для клінічно діагностованого ОНМ.^{7,e4-e6} У 2006 році AQP4-IgG було включено до діагностичних критеріїв ОНМ, які послабили клінічні вимоги, дозволяючи наявності одностороннього невриту зорового нерва або безсимптомного ураження головного мозку згідно МРТ бути критерієм діагнозу, але зберігає вимогу щодо наявності як мієліту, так і невриту зорового нерва.² Критерії 2006 року були підтверджені в кількох різних етнічних і расових когортах по всьому світу і стали стандартом для клінічних і дослідницьких цілей.^{8-10,e5,e7-e15}

Специфічність AQP4-IgG полегшила спостереження, які ще більше розширили клінічний і нейровізуалізаційний спектр ОНМ. У 2007 році було введено термін NMOSD для включення AQP4-IgG-серопозитивних пацієнтів з обмеженими або початковими формами ОНМ (наприклад, першої атаки LETM

або рецидивуючого чи двостороннього невриту зорового нерва), які мали високий ризик розвитку повторних майбутніх рецидивів.¹ Термін NMOSD також охоплював церебральні, дієнцефальні та стовбурові ураження, які виникають у меншій кількості пацієнтів із типовим ОНМ. Він також включав AQP4-IgG-серопозитивних пацієнтів із супутніми аутоімунними розладами (наприклад, системним червоним вовчаком або синдромом Шегрена). NMOSD також потенційно включав пацієнтів з діагнозом оптикоспінального РС (фенотип РС), який поширений в Азії та відмінний від західного РС.¹¹

Подальший прогрес зробив критерії 2006 року недоцільними для сучасної практики та досліджень. Покращення чутливості до AQP4-IgG дозволило уточнити перелік ознак неоптикоспинномозкових захворювань.^{12-14, e16-e18} Крім того, втрата імунореактивності AQP4 та патологія астроцитів при ураженнях головного та спинного мозку при ОНМ відрізняє їх від уражень при РС.^{e19-e23} Разом ці дані свідчать про те, що неоптикоспінальні клінічні характеристики та дані МРТ повинні бути включені в діагностичні критерії. Термін NMOSD також неодноразово використовувався в літературі та потребує уточнення.³ Інші невирішені питання включають наявність відмінних особливостей дитячої форми ОНМ, поточне значення терміну оптикоспінальний РС і чи можна визначити монофазний ОНМ. Врешті речт, стратегії лікування для попередження повторних загострень при ОНМ та РС відрізняються. Деякі види хворобомодифікуючої імунної терапії РС сприяють погіршенню перебігу ОНМ, що вказує на необхідність ранньої точної діагностики.^{15-18, e24-e26} З приводу цього була скликана Міжнародна група з діагностики ОНМ й доручено переглянути діагностичні критерії для прийняття клінічних рішень і вирішення додаткових питань, описаних вище. Цей звіт представляє рекомендації Міжнародної групи.

МЕТОДИ

Міжнародна група складалася з 18 членів із 9 країн і очолювалась двома співголовами (D.M.W., V.G.W.). Вона збиралася 7 разів у період з жовтня 2011 року по листопад 2013 року. Члени організації брали участь у 6 робочих групах: клінічна презентація, нейровізуалізація, лабораторні дослідження/серологія, педіатрія, системна аутореактивність та оптикоспінальний РС.

Початковий консенсус був досягнутий по 2 пунктах. ОНМ було включено у склад єдиного терміну NMOSD, оскільки клініка, імунопатогенез і лікування пацієнтів із NMOSD не відрізняються від пацієнтів із ОНМ, а пацієнти з неповними формами ОНМ часто пізніше відповідають критеріям NMOSD.^{1,14,19,20,e27} Історично значущий термін ОНМ було збережено завдяки використанню поняття спектру оптикомієліт-асоційованих розладів (NMOSD). По-друге, переглянуті критерії визначають клінічний діагноз шляхом об'єднання клінічних, серологічних та нейровізуалізаційних даних; діагноз не буде базуватися виключно на виявленні AQP4-IgG. Крім того, комісія дійшла висновку, що критерії повинні визначати NMOSD у випадках, коли серологічний тест AQP4-IgG є негативним або недоступним, особливо через можливі наслідки лікування. Міжнародна група поставила кілька цілей, головною серед яких була розробка критеріїв NMOSD з використанням найкращих наявних доказів.

Робоча група виконувала основне завдання: встановлення спектру та достовірності клінічних синдромів, описаних у клінічно діагностованих ОНМ без або в асоціації з AQP4-IgG; ці дані були використані для встановлення нових основних клінічних критеріїв. Кожна робоча група проводила систематичний огляд для виконання своїх завдань. Використовувалися терміни медичних предметних заголовків, коли це було можливо, а MEDLINE, EMBASE та інші бази шукали дані з 1946 року по січень 2012 року з щоквартальними оновленнями до 15 січня 2014 року (*див. таблицю e-1 на веб-сайті Neurology® за адресою Neurology.org для стратегій пошуку та результатів*). Дві особи незалежно один від одного рецензували тези на відповідність (релевантність); суперечливі рейтинги були вирішені консенсусом. Відповідні повнотекстові статті були незалежно оцінені, щоб визначити ті, які використовуються для вилучення даних. Публікації, що описують чутливість і специфічність AQP4-IgG, були включені, якщо вони порівнювали групи з діагностованим клінічним НМО та РС.

Робоча клінічна група і Нейровізуалізаційна Робоча Група склали перелік клінічних синдромів і характеристик МРТ, які описані в кількох публікаціях як пов'язаних з NMOSD з AQP4-IgG. Члени комісії оцінили специфічність цих характеристик для діагностики NMOSD за допомогою 2 електронних опитувань. У двох додаткових опитуваннях були представлені клінічні випадки дорослих пацієнтів, що містили інформацію про клінічні симптоми та ознаки (1–3 окремі клінічні події) з МРТ головного мозку, серологічним статусом AQP4-IgG та іншими потенційними допоміжними критеріями (результати МРТ зорового нерва чи спинного мозку) або лабораторні дослідження (наприклад, дані дослідження спинномозкової рідини, зорові викликані потенціали). Члени комісії встановлювали діагноз для кожного прикладу: достовірний NMOSD, невизначений (що потребує додаткових даних або подальшого спостереження для підтвердження діагнозу) або інший (наприклад, РС). Інші допоміжні клінічні, МРТ і лабораторні критерії були окремо оцінені щодо їхнього впливу на точність діагностики NMOSD. Характеристики були схвалені більшістю експертів як такі, що сприяють достовірному клінічному діагнозу NMOSD, і використовувалися для розробки окремих вимог щодо AQP4-IgG серопозитивних і серонегативних пацієнтів. Було узагальнено рекомендації окремих робочих груп щодо дитячої форми NMOSD, оптикоспінального РС, системної аутоімунореактивності та монофазного захворювання. Усі члени Робочої групи схвалили остаточні критерії.

КОНСЕНСУСНІ КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ

Робоча група підтвердила рішення уніфікувати терміни ОНМ та NMOSD. Враховуючи високий рівень діагностичної невизначеності та потенційну гетерогенність серонегативного NMOSD, були розроблені критерії як для NMOSD з AQP4-IgG, так і для NMOSD без AQP4-IgG. Додаткову категорію NMOSD із невідомим статусом AQP4-IgG можна використовувати для пацієнтів, у яких серологічне тестування недоступне. Номенклатура допускає майбутні модифікації на основі потенційного відкриття та перевірки інших біомаркерів у

AQP4-IgG-серонегативних пацієнтів, які мають типові клінічні симптоми NMOSD.

Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice

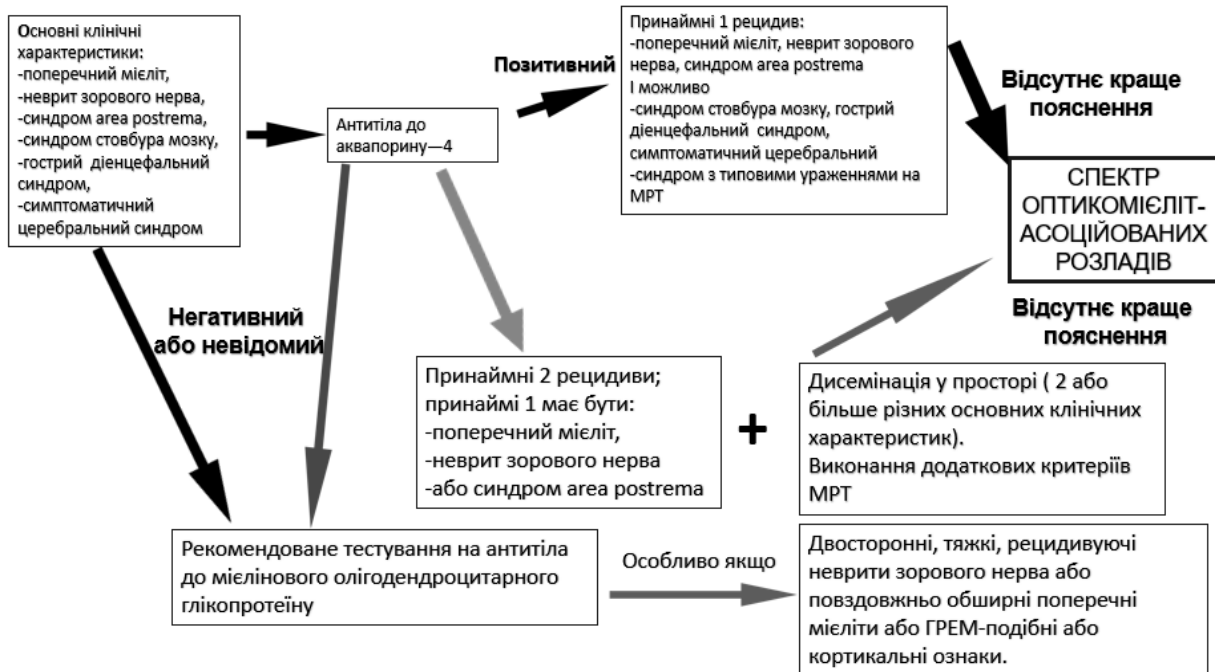


Рис. 1. Схематична діаграма, що ілюструє різні фенотипи NMOSD згідно з діагностичними критеріями 2015 р. для NMOSD та консенсусні рекомендації міжнародних експертів MOG 2018

*Враховуючи, що позитивні результати для обох типів антитіл: AQP4-IgG і MOG-IgG використовують надзвичайно рідко серед рекомендованих аналізів, якщо спостерігаються основні клінічні характеристики або ГРЕМ-подібні та/або кортикальні ознаки, обидва види антитіл повинні в ідеалі пройти перевірку (за можливості).

International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders

Клінічна картина. Діагностичні критерії консенсусу для NMOSD представлені в табл. 1. Вказані критерії дозволяють діагностувати NMOSD за наявності щонайменше 1-го із 6 основних клінічних характеристик і виявлення AQP4-IgG. Основні клінічні характеристики стосуються хоча б 1-го із 6-ти ділянок ЦНС:

- зоровий нерв,^{22,23,e35}
- спинний мозок,^{20,e27,e32–e34}
- area postrema of the dorsal medulla^{22,23, e35}
- стовбур мозку^{24, e35–e38}
- проміжний мозок^{25, 26, e39–e44} або мозочок^{27,28,e45–e48}

Певні клінічні прояви є особливо важливими та з високою ймовірністю вказують на NMOSD: неврит зорового нерва, який є одночасно двостороннім, залученість перехрестя зорового нерва, дефект поля зору (втрата зору вище або нижче горизонтального меридіана) або викликає серйозну залишкову втрату

зору (гострота 20/200 або менше);^{4,е49-е51} повний (а не частковий) синдром ураження спинного мозку, особливо з пароксизмальними тонічними спазмами;^{4,29,е52} і клінічний синдром area postrema (частота 16–43%), що складається з важкої гикавки або нудоти та блювання.^{22,23,е35} Клінічне мислення залишається найбільш важливим, оскільки жодна окрема характеристика не є однозначною. Наприклад, дефекти поля зору нижче або вище горизонтального меридіану можуть бути наслідком ішемічної нейропатії зорового нерва, а одночасний двосторонній неврит зорового нерва може виникнути при РС.^{е53}

Таблиця 1. Діагностичні критерії NMOSD для дорослих пацієнтів

<p>Діагностичні критерії NMOSD з AQP4-IgG</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Принаймні 1 основна клінічна характеристика 2. Позитивний тест на AQP4-IgG з використанням найкращого доступного методу виявлення (наполегливо рекомендується високопропускний клітинний аналіз) 3. Виключення альтернативних діагнозів^a
<p>Діагностичні критерії для NMOSD без AQP4-IgG або NMOSD з невідомим статусом AQP4-IgG</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Принаймні 2 основні клінічні характеристики, що виникають в результаті одного або кількох клінічних рецидивів і відповідають усім наступним вимогам: <ol style="list-style-type: none"> а. Принаймні першою основною клінічною характеристикою має бути неврит зорового нерва, гострий мієліт з ознаками LETM або синдром area postrema б. Дисемінація в просторі (2 або більше різних основних клінічних характеристик) в. Виконання додаткових вимог МРТ, якщо це можливо застосувати 2. Негативні тести на AQP4-IgG з використанням найкращого доступного методу виявлення або тестування недоступне 3. Виключення альтернативних діагнозів^a
<p>Основні клінічні характеристики</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Неврит зорового нерва 2. Гострий мієліт 3. Синдром area postrema: епізод не з'ясованої гикавки або нудоти та блювання 4. Гострий стовбуровий синдром 5. Симптоматична нарколепсія або гострий дієнцефальний клінічний синдром із типовими для NMOSD дієнцефальними ураженнями на МРТ (рис. 3) 6. Симптоматичний церебральний синдром із типовими для NMOSD ураженнями головного мозку (рис. 3)
<p>Додаткові вимоги до МРТ для NMOSD без AQP4-IgG і NMOSD з невідомим статусом AQP4-IgG</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Гострий неврит зорового нерва: вимагає МРТ головного мозку, що показує (а) нормальні результати або лише неспецифічні ураження білої речовини, або (б) МРТ зорового нерва з T2-гіперінтенсивним ураженням або T1-33 з

накопиченням гадолінію, що поширюється на 1/2 довжини зорового нерва або залучення зорового перехрестя (рис. 1)

2. Гострий мієліт: потрібне асоційоване інтрамедулярне ураження МРТ, що поширюється на 3 суміжні сегменти (LETM) або 3 безперервні сегменти вогнищевої атрофії спинного мозку у пацієнтів з анамнезом, співставним з гострим мієлітом (рис. 1)

3. Синдром area postrema: потребує асоційованих уражень дорсального відділу довгастого мозку (рис. 2)

4. Гострий синдром ураження стовбура головного мозку: потребує асоційованих перипендимальних уражень стовбура мозку (рис. 2)

Скорочення: AQP4 - аквапорин-4; IgG - імуноглобулін G; LETM - повздовжньо-поширений поперечний мієліт; NMOSD - спектр оптикомієліт-асоційованих розладів

^aДив. таблицю 2 і текстове обговорення міркувань щодо серологічних даних для рекомендацій щодо інтерпретації клінічних і серологічних досліджень

Діагностичні вимоги є більш переконливими та суворими для пацієнтів, у яких AQP4-IgG не виявлено або для яких тестування недоступне. Такі особи повинні мати 2 або більше різних основних клінічних характеристик (тобто поширення в просторі, при цьому залучені різні нейроанатомічні ділянки), а також повинні бути наявними інші допоміжні МРТ-ознаки для підвищення діагностичної специфічності.

Принаймні один з клінічних симптомів має бути одним з 3-х найпоширеніших:

- неврит зорового нерва,
- поперечний мієліт (додаткова вимога: LETM згідно МРТ)
- клінічний синдром area postrema (додатково асоційоване медулярне ураження згідно МРТ).^{22,23,30,e35}

Необхідні 2 основні характеристики можуть виникати як при одному клінічному рецидиві (наприклад, класичний синдром Девіка з одночасним невритом зорового нерва та гострим мієлітом з ознаками LETM) або при кількох рецидивах.

Група дійшла додаткових висновків. По-перше, для встановлення діагнозу NMOSD необхідно виявити принаймні 1 клінічний епізод ураження ЦНС. Хоча безсимптомний серопозитивний статус AQP4-IgG може існувати роками до клінічної презентації NMOSD,^{e54} перебіг безсимптомної серопозитивності погано вивчений. По-друге, діагностика NMOSD не є виправданою у безсимптомних ситуаціях з NMOSD-пов'язаними ураженнями на МРТ, так як клінічний перебіг у таких осіб невідомий. По-третє, жодна клінічна характеристика не є патогномонічною для NMOSD. Відповідно, окремий клінічний прояв не є діагностично-специфічним, якщо AQP4-IgG не виявлено. На завершення, жодна клінічна характеристика не є виключенням, але деякі з них вважаються червоними прапорцями (табл. 2), які визначають можливість інших, альтернативних діагнозів.^{e55-e63} Основні клінічні червоні прапорці включають тимчасовий перебіг симптомів, а не постійних фактичних проявів. Тим не менш, поступове прогресування неврологічного дефіциту протягом місяців або років є дуже рідкісним (1-2%) при NMOSD.³¹ Окрім того, після ретельного дослідження

потенційних конкуруючих розладів вагомість доказів може виправдати діагноз NMOSD, незважаючи на наявність 1-го або більше червоних прапорців. Наявність системних аутоімунних захворювань, певних змін у спинномозковій рідині та інших додаткових патологічних знахідок (див. нижче) також можуть вказувати на ймовірний NMOSD. Незалежно від серологічного статусу AQP4-IgG все ж слід діагностувати NMOSD, якщо виконані критерії та виключені альтернативні діагнози клінічного синдрому.

Таблиця 2 Червоні прапорці: знахідки, не типові для NMOSD

Червоні прапорці (клінічні/лабораторні)
1. Клінічні прояви та лабораторні дані
Прогресуючий клінічний перебіг (погіршення неврологічного стану, не пов'язане із загостреннями; розглянути РС)
Нетипова тривалість для перебігу загострення: менше 4 годин (розглянути ішемію/інфаркт спинного мозку); безперервне погіршення протягом більше, ніж 4 тижні від початку загострення (розглянути саркоїдоз або новоутворення)
Частковий поперечний мієліт, особливо якщо він не пов'язаний з ураженням LETM на МРТ (розглянути РС)
Наявність олігоклональних смуг в СМР (олігоклональні смуги зустрічаються в 20% випадків ОНМ проти 80% - при РС)
2. Супутні захворювання, пов'язані з неврологічними синдромами, що імітують NMOSD
Саркоїдоз: встановлені клінічні, рентгенологічні чи лабораторні дані або такі, що його припускають (наприклад, аденопатія середостіння, лихоманка та нічна пітливість, підвищений рівень ангіотензинперетворювального ферменту або рецептора інтерлейкіну-2)
Діагностоване онкозахворювання або припускають його за клінічними, радіологічними чи лабораторними результатами: розглянути лімфому або паранеопластичні захворювання (наприклад, оптичну нейропатію та мієлопатію, асоційовану з collapsin response mediator protein-5, або дієнцефальний синдром, асоційований з анти-Ма)
Діагностована хронічна інфекція або припустити її наявність за клінічними, радіологічними чи лабораторними результатами (наприклад, ВІЛ, сифіліс)
Червоні прапорці (звичайна нейровізуалізація)
1. Мозок
а. Особливості візуалізації (T2-зважена МРТ), що вказують на РС (типові ознаки РС)
Вогнища з орієнтацією, перпендикулярною до бічної поверхні шлуночка (пальці Доусона)
Вогнища поряд з бічним шлуночком у нижній скроневій частці
Юкстакортикальні ураження із залученням підкіркових U-волокон
Кіркові вогнища
б. Характеристики вогнищ, що вказують на захворювання, відмінні від РС та NMOSD

Вогнища зі стійким (>3 міс) накопиченням гадолінію
2. Спинний мозок
Ознаки, які більше вказують на РС, ніж на NMOSD
Ураження 3-х повних хребцевих сегмента на сагітальній T2-зваженій послідовності
Вогнища, розташовані переважно (>70%) у периферичних відділах спинного мозку на аксіальних T2-зважених послідовностях
Дифузна, нечітка зміна сигналу на T2-зважених послідовностях (як іноді спостерігається при тривалому або прогресуючому РС)

Скорочення: LETM - повздовжньо-поширений поперечний мієліт; РС - розсіяний склероз; ОНМ - оптиконевромієліт; NMOSD - спектр оптикомієліт-асоційованих розладів. Це деякі загальні або ключові висновки, які повинні спонукати до ретельного дослідження для конкуруючої диференціальної діагностики перед встановленням діагнозу NMOSD

ДІАГНОСТИКА

Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice

У пацієнтів з підозрою на NMOSD, які мали негативні AQP4-IgG (перевірено за допомогою високопропускного клітинного аналізу), рекомендується тестування на MOG-антитіла. Було виявлено наявність MOG-антитіл у сироватці крові до 40% AQP4-IgG-негативних пацієнтів з NMOSD (Jarius et al., 2016; Hamid et al., 2017). Комісія рекомендує, щоб MOG-антитіла-асоційоване захворювання було діагностовано у пацієнтів з будь-якою клінічною ознакою, що вказує на NMOSD, які є негативними на AQP4-IgG, особливо у випадках оптиконеуриту, ГРЕМ, енцефаліті стовбурової локалізації або при будь-якій комбінації цих синдромів (Jarius et al., 2018; Reindl and Waters, 2019; Jarius et al., 2016; Hamid et al., 2017; Papais-Alvarenga et al., 2018; Juryńczyk et al., 2019).

International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders

Нейровізуалізація та нейрофізіологічне тестування.

Картина ураження на МРТ є головним фактором диференціальної діагностики демієлінізуючого захворювання ЦНС. Декілька патернів ураження головного мозку, зорового нерва та спинного мозку є характерними або високо специфічними щодо NMOSD (табл. 3; рис. 1–3). Виявлення LETM (рис. 1), асоційоване з гострим мієлітом, є найбільш специфічною нейровізуалізаційною характеристикою NMOSD і дуже рідко зустрічається при РС.² Такі вогнища зазвичай локалізуються в центральній сірій речовині та можуть бути пов'язані з набряком спинного мозку, центральною гіпоінтенсивністю на T1-33 та посиленням після внутрішньовенного введення гадолінію. Характерним є поширення ураження з шийного відділу на ділянку стовбура мозку.^{4,32,33,e35,e64–e67} На противагу ураження спинного мозку при РС зазвичай мають довжину приблизно одного хребцевого сегменту або менше, займаючи периферичні відділи білої речовини, такі як задні стовпи, і можуть бути безсимптомними (див. табл. 3 для нейровізуалізаційних червоних прапорців, пов'язаних із РС та іншими

захворюваннями).^{34–36,e68–e70} Хоча LETM патерн є характерним для NMOSD, 7%–14% початкових і 8% наступних рецидивів мієліту у AQP4-IgG-серопозитивних пацієнтів не відповідають визначенню LETM.^{32,37} Таким чином, NMOSD необхідно враховувати при диференціальній діагностиці у пацієнтів з короткими ураженнями спинного мозку. Час проведення МРТ сканування має співвідноситися з клінічною картиною. Іноді при NMOSD виявляються ураження менші, ніж 3 сегменти, оскільки МРТ проводили на ранніх стадіях розвитку гострого мієліту або в клінічній ремісії, під час якої LETM може фрагментуватися на неоднорідні ураження.^{37,e71} Деякі пацієнти з прогресуючими формами РС можуть мати схожі ураження спинного мозку, які поверхнево можуть вказувати на LETM патерн;^{e72} щоб оцінити ступінь ураження, слід використовувати як аксіальні, так і сагітальні зображення. Патерн LETM за даними МРТ сканування також може виникати у пацієнтів з інфекційними, гранулематозними, неопластичними та паранеопластичними захворюваннями, гострим розсіяним енцефаломієлітом (ГРЕМ), інфарктом спинного мозку та артеріовенозною фістулою твердої оболонки.^{e63}

Під час епізодів невриту зорового нерва посилення сигналу в зоровому нерві може бути виявлено за допомогою T2-зважених орбітальних МРТ послідовностей з пригніченням жиру, як правило, з посиленням гадолінію на T1-зважених послідовностях (рис. 1). Двостороннє ураження зорового нерва з переважанням залучення задньої його частини (особливо з поширенням на зорове перехрестя) або значні ураження зорового нерва (більше половини його довжини) свідчать на користь NMOSD (табл. 3).^{e51,e73,e74}

Згідно діагностичної схеми 2006 року, нормальні МРТ сканування головного мозку або виявлення лише неспецифічних уражень білої речовини було ключовим підтримуючим критерієм.² Шістдесят відсотків пацієнтів із NMOSD мають безсимптомні ураження білої речовини під час довготривалого дослідження, а ще 16% відповідають критеріям Barkhof РС згідно МРТ.^{33,38,39,e75–e76} Виявлення МРТ-ураження білої речовини головного мозку, характерного для РС, не виключає діагноз NMOSD, але вважається червоним прапорцем, що вказує на те, що можуть знадобитися додаткові докази, щоб впевнено відрізнити NMOSD від РС в окремих випадках.^{33,38,e64,e76,e77} Аналіз окремих ознак допомагає відрізнити NMOSD від змін, характерних для РС. По-перше, щонайменше 7% пацієнтів мають типові для NMOSD патерни, які, хоча і не є патогномонічними для NMOSD, але вважаються винятком для РС (табл. 3),³⁹ включаючи ураження дорсальної частини довгастого мозку/area postrema (рис. 2),^{22,33,40,e36,e73,e78} перипендимальних ділянок у стовбурі мозку (рис. 2),^{33,40,e36,e73} діенцефальних структур,^{39,40,e79} півкуль головного мозку,^{e80} або продовговаті ураження, що охоплюють більшу частину довжини мозолистого тіла^{39,41} або кортикоспінальних шляхів (рис. 3).^{33,34} Великі, зливні або пухлиноподібні церебральні ураження можуть свідчити про NMOSD, але ізольовано їх можна не відрізнити від атипових уражень при РС, особливо у AQP4-IgG-серонегативних пацієнтів.^{27,33,39,42,e46,e81e83} По-друге, деякі МРТ патерни уражень, які вважаються типовими для РС, рідко спостерігаються при NMOSD, включаючи перпендикулярну орієнтацію перивентрикулярних вогнищ (пальці Доусона),

перивентрикулярні вогнища, розташовані в нижній скроневій частці, та кортикальні вогнища.^{33,38,43,e64} Нещодавні 7T МРТ дослідження виявили відмінності між NMOSD і РС, зокрема щодо кортикальних уражень (часто зустрічаються при РС, але відсутні при NMOSD) і вогнища в білій речовині (бляшки РС є перивентрикулярними і проходять через центральну венулу, тоді як ураження при NMOSD є субкортикальними та не мають центральної венули).^{e84,e85} Однак ця технологія не є широко доступною, і потрібна подальша перевірка.

Комісія розглянула докази використання інших методів візуалізації, таких як нетрадиційні методи МРТ і оптичну когерентну томографію, а також нейрофізіологічні тести, такі як зорові викликані потенціали. Жоден з цих діагностичних методів не був включений до переглянутих діагностичних критеріїв через відсутність достатньої кількості доказів, специфічності та надійності.

Таблиця 3 Нейровізуалізаційні характеристики NMOSD

МРТ спинного мозку в гостру фазу ураження
Вогнище LETM, пов'язане з гострим поперечним мієлітом
Посилення сигналу на сагітальній T2-зваженій МРТ (стандартній T2-зваженій, протонній щільності або послідовності STIR), що поширюється на 3 або більше повних хребцевих сегмента (рис. 1, A і D)
Переважання центральної частини (понад 70% ураження знаходиться в центральній сірій речовині) (рис. 1, A–D)
Накопичення вогнищем гадолінію на T1-зважених послідовностях (не потрібен спеціальний розподіл або патерн контрастування) (рис. 1, C, E та F)
Інші характерні особливості, які можуть бути виявлені
Ростральне поширення вогнища в стовбур мозку (рис. 1, D і E)
Поширення/набряк в спинному мозку
Знижений сигнал на T1-зважених послідовностях, що відповідає області підвищеного T2-зваженого сигналу (рис. 1F)
МРТ спинного мозку в хронічну фазу
Поздовжня поширена атрофія спинного мозку (різко обмежена атрофія, що поширюється на повні 3 суміжні сегменти і каудально до певного сегменту спинного мозку), з або без вогнищевої або дифузної зміни T2-сигналу, що включає атрофічний сегмент (рис. 1, G і H)
МРТ зорового нерва
Одностороннє або двостороннє посилення T2-сигналу або накопичення гадолінію в зоровому нерві або зоровому перехресті на T1 (рис. 1, I–K); відносно довгі ураження (наприклад, ті, що простягаються більше, ніж на половину відстані від орбіти до хіазми) і ті, що включають задні відділи зорових нервів або хіазму, пов'язані з NMO
МРТ головного мозку: характерні для NMOSD патерни ураження головного мозку (підвищений сигнал на T2-зважених послідовностях МРТ, якщо не зазначено інше)

Вогнища, що охоплюють дорсальний мозковий шар (особливо area postrema), невеликі та локалізовані, часто двосторонні, або суміжні з ураженням верхнього шийного відділу спинного мозку (рис. 2, А–Е)
Периependимальні поверхні четвертого шлуночка в стовбурі мозку/мозочка (рис. 2, F–H)
Ураження гіпоталамуса, таламуса або периependимальних поверхонь третього шлуночка (рис. 3, А і В)
Великі, зливні, односторонні або двосторонні підкіркові або глибокі ураження білої речовини (рис. 3, С і D)
Довгі (1/2 довжини мозолистого тіла або більше), дифузні, гетерогенні або вогнища набряком в мозолистому тілі (рис. 3E)
Довгі вогнища кірково-спинномозкового тракту, односторонні або двосторонні, що суміжно охоплюють внутрішню капсулу та мозкову ніжку (рис. 3F)
Протяжні периependимальні вогнища головного мозку, часто з накопиченням гадолінію (рис. 3, G–I)

Скорочення: LETM - повздовжньо-поширений поперечний мієліт; NMOSD - спектр оптикомієліт-асоційовані розлади; STIR - відновлення інверсії короткого тау

Міркування щодо серологічних AQP4-IgG та інших лабораторних тестів.

Технологічні досягнення в аналізі AQP4-IgG покращили діагностичну чутливість без шкоди для специфічності.⁴⁴ Комісія рекомендувала тестування за допомогою оцінки на основі клітинної сироватки крові (мікроскопія або виявлення на основі проточної цитометрії), коли це можливо, оскільки вони оптимізують виявлення аутоантитіл (середня чутливість 76,7% у зведеному аналізі; 0,1% хибнопозитивних результатів у когорті з РС).^{12–14,44,45} Однак високопропускний клітинний аналіз ще не є широко доступними.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної настанови в Україні відсутні лабораторії для проведення високопропускного клітинного аналізу.

Непрямі імунофлуоресцентні аналізи та ELISA мають нижчу чутливість (середня чутливість 63%–64% кожен зокрема) тому іноді дають хибнопозитивні результати (0,5%–1,3% для ELISA), часто при низькому титрі.^{12–14,44,45,e86} Комісія суворо рекомендує дотримуватися обережності при інтерпретації, якщо використовуються такі тести та коли виявляються позитивні результати ELISA з низьким титром в осіб, які мають клінічні симптоми NMOSD, рідше пов'язані з AQP4-IgG (наприклад, симптоми, не пов'язані з рецидивуючим невритом зорового нерва, LETM або синдромом area postrema) або в ситуаціях, коли клінічні дані свідчать про можливий альтернативний діагноз. Рекомендується підтверджуюче тестування, в ідеалі з використанням 1 або більше різних методів аналізу AQP4-IgG. Високопропускний клітинний аналіз має найкращу чутливість і специфічність, тому зразки, можливо, доведеться направити до спеціалізованої лабораторії.

Пацієнти, які відповідають критеріям NMOSD, але не мають виявлених AQP4-IgG, незважаючи на використання найкращих доступних аналізів або для яких серологічне тестування недоступне, іноді становлять діагностичну проблему.⁴⁶ Більшість пацієнтів з ОНМ, які мають монофазний перебіг захворювання, є серонегативними щодо AQP4-IgG на відміну від тих, у кого встановлено рецидивуючий перебіг захворювання.³⁷ Повідомлялося також, що менша частина пацієнтів із клінічними ознаками ОНМ, які практично всі були серонегативними щодо AQP4-IgG, мали виявлений діагностично значимий підвищений рівень антитіл до мієлінового олігодендроцитарного глікопротеїну (MOG) сироватки крові та можуть мати відмінні диференційні ознаки (молодший вік, частіше жінки та менша ймовірність рецидиву) від пацієнтів з AQP4-IgG.^{47-49, e87} Ці результати можуть свідчити про те, що деякі AQP4-IgG-серонегативні пацієнти з клінічними і нейровізуалізаційними ознаками NMOSD мають іншу патогенетичну основу.⁴⁶ Роль MOG чи інших антитіл у патогенезі захворювання залишається невизначеною.^{e88} Номенклатура МГДО розроблена таким чином, щоб дозволити включити випадки NMOSD, пов'язані з іншими перевіреними біомаркерами (наприклад, NMOSD зі специфічними аутоантитілами).

Іноді пацієнти, у яких не визначається сироватковий AQP4-IgG, пізніше виявляються серопозитивними. Поясненням цьому можуть бути технічні фактори, але рівні антитіл також підвищуються при клінічних рецидивах і знижуються при імуносупресивній терапії у деяких пацієнтів.⁵⁰ Таким чином, слід розглянути повторне тестування перед В-клітинною або антитіло-таргетною терапією (плазмаферез, імуносупресивні препарати) у серонегативних пацієнтів, які мають загострення захворювання.⁵¹

Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice

Для аналізу AQP4-ab слід взяти зразки сироватки крові перед введенням високої дози внутрішньовенного метилпреднізолону (IVMP) або стартовий плазмаферез. Однак лікування не слід відкладати до отримання результатів аналізу.

International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders

Повідомлялося про випадки клінічного ОНМ, у яких AQP4-IgG виявлялися в СМР, але не в сироватці крові, але вони, здається, є рідкісні.^{52, e89-e91} Рутинне тестування ліквору у AQP4-IgG-серонегативних пацієнтів не рекомендовано, але його можна розглянути в окремих серонегативних випадках, особливо тих, хто має додатково виявлені сироваткові аутоантитіла, які можуть призвести до неінтерпретованих або хибнопозитивних результатів аналізу.

Комісія вважала відсутність олігоклональних смуг СМР підтверджуючим доказом щодо NMOSD (хоча вони іноді тимчасово виявляються під час рецидиву), а наявність смуг - червоний прапорець, проте чутливість і специфічність є низькими.^{4, 53} Плеоцитоз у СМР 50 лейкоцитів/мл (частота приблизно 35% при NMOSD) або наявність нейтрофілів чи еозинофілів (одного з клітин - 5/мл; частота - 44% і 10% відповідно, у зразках, зібраних під час епізоду

загострення) є особливо корисними для диференційної діагностики NMOSD від РС.^{4,53} Гліальні фібрилярні кислі білки у СМР також є перспективним діагностичним і прогностичним біомаркером, але його рівень підвищується лише протягом кількох днів або тижнів після перенесеного загострення.^{e92,e93}



Рис. 1. МРТ патерн спинного мозку та зорового нерва при NMOSD

Візуалізація спинного мозку в контексті гострого мієліту при NMOSD зазвичай виявляє LETM, що поширюється на 3-х або більше хребцевих сегментів. Сагітальна T2-зважена МРТ грудного відділу спинного мозку (А) демонструє типове ураження LETM, що залучає більшу частину грудного відділу спинного мозку (стрілки). Ураження LETM мають перевагу щодо центрального каналу, як показано на аксіальному T2-зваженому (В; стрілка) і T1-зваженому МРТ з гадолінієм (С; стрілка). Шийний LETM може поширюватися на довгастий мозок, характерна картина NMOSD представлена на D (стрілки; сагітальна T2-зважена МРТ) та E (стрілки; сагітальна T1-зважена МРТ з гадолінієм). Активні вогнища ураження LETM можуть представлені внутрішньоосередковою гіпоінтенсивністю, як показано на сагітальній T1-зваженій МРТ (F; стрілка); у цьому прикладі обідок посилення гадолінієм оточує гіпоінтенсивну ділянку. Хронічна фаза LETM може включати поздовжні протяжні сегменти спинномозкової атрофії великих сегментів спинного мозку, як показано за допомогою T2-зваженої МРТ за допомогою сагітальної (G; 2 стрілки вказують на атрофічний сегмент, а верхня стрілка вказує на нормальний діаметр неураженого шийного відділу спинного мозку) та аксіальної площини (H; стрілка показує атрофічний спинний мозок. T2-зважена послідовність швидкого спін-ехо з пригніченням жиру в аксіальній (I) і корональній (J) площинах показує посилення сигналу по всій довжині лівого зорового нерва, особливо його задньої частини (стрілки). Аксіальна T1-зважена МРТ з гадолінієм показує посилення в

зоровому перехресті (К; стрілки). Ці зображення від 2-х різних пацієнтів, які перенесли гострий неврит зорового нерва при NMOSD

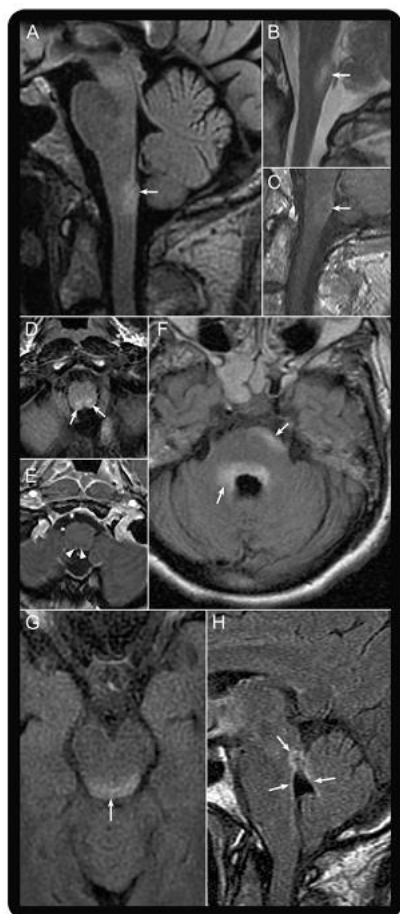


Рис. 2. Дорсальний відділ довгастого мозку, area postrema та інші ураження стовбура мозку при NMOSD

Сагітальна T2-зважена інверсія відновлення з ослабленням рідини (FLAIR) МРТ показує вогнище в дорсальному відділі спинного мозку (А; стрілка). Сагітальна T2-зважена (В) і T1-зважена МРТ з гадолінієм (С) демонструють активне вогнище (стрілки), пов'язане з клінічним синдромом area postrema. Аксіальна T2-зважена FLAIR (D; стрілки) і T1-зважена МРТ з гадолінієм (Е; стрілки) показують вогнища в дорсальному відділі довгастого мозку у пацієнта з клінічним синдромом гострої фази area postrema. Аксіальна T2-зважена МРТ FLAIR показує периепендимальні вогнища в мості (F; стрілки) і дорсального відділу середнього мозку (G; стрілка). Сагітальна T2-зважена МРТ FLAIR показує підвищений сигнал навколо четвертого шлуночка (H; стрілки).

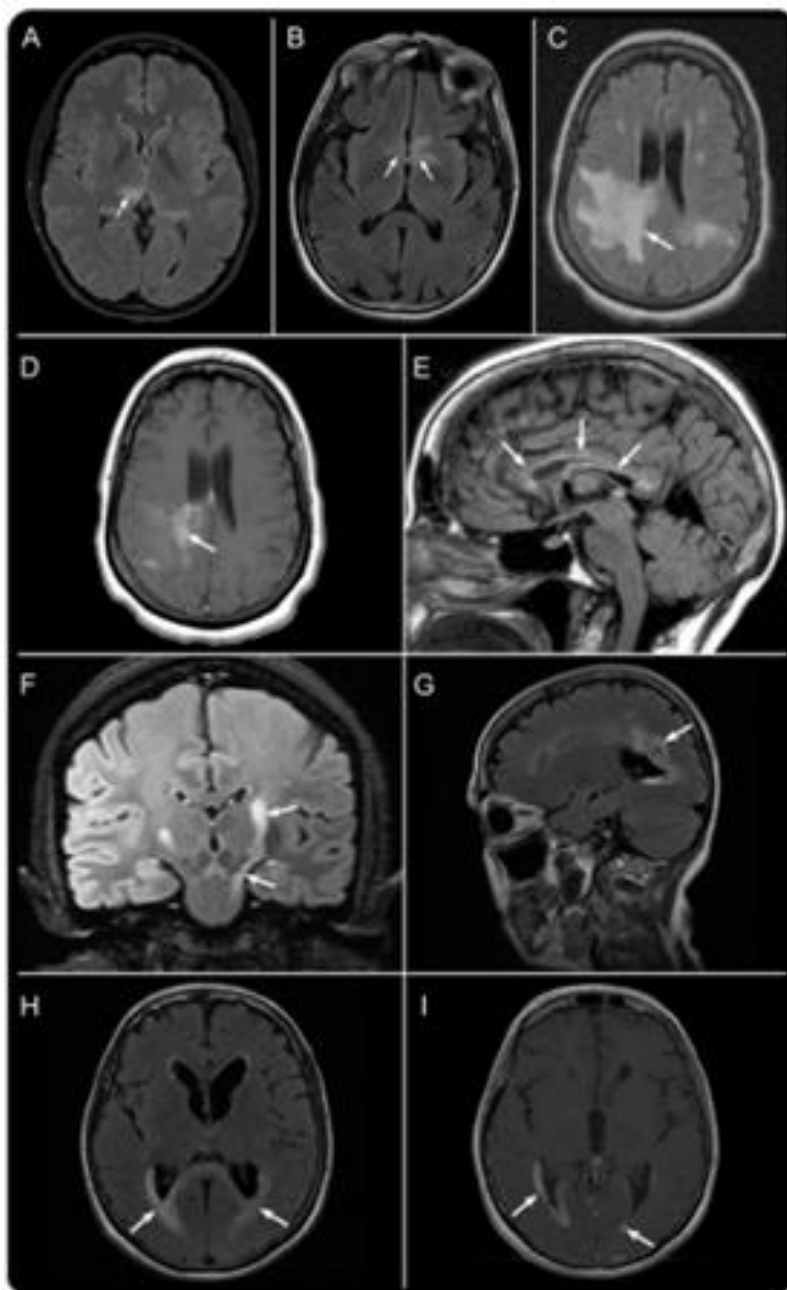


Рис. 3. Дієнцефальні та церебральні ураження при NMOSD

Різноманітність патерна ураження головного мозку пов'язана з NMOSD. Аксиальна T2-зважена МРТ з відновленням інверсії рідини (FLAIR) у 2 пацієнтів демонструє ураження правого таламуса (А; стрілка) і гіпоталамуса (В; стрілки). Аксиальна T2-зважена МРТ FLAIR показує обширне підкіркове вогнище ураження білої речовини (С; стрілка), яке посилюється після введення гадолінію на T1-зважених послідовностях (D; стрілка). Хронічні поздовжньо обширні та лінійні ураження мозолистого тіла зображені на сагітальній T2-зваженій МРТ FLAIR (E; стрілки). Корональна T2-зважена МРТ FLAIR показує поздовжнє вогнище ураження кортикоспінального тракту, що поширюється на ніжку мозку та міст (F; стрілки). Гострі перипендимальні церебральні вогнища в одного пацієнта зображені за допомогою сагітальної (G; стрілка) та аксіальної (H; стрілки) T2-зваженої МРТ FLAIR та аксіальної T1-зваженої МРТ з гадолінієм (I; стрілки).

Критерії NMOSD в педіатрії

Члени педіатричної робочої групи відзначили, що більшість клінічних, нейровізуалізаційних і лабораторних ознак дитячої форми NMOSD подібні до характеристик захворювання у дорослих. Переважання жіночої статі може бути нижчим (співвідношення жінки:чоловіки - 3:1 порівняно з 9:1 - для дорослих);^{54,e94} більша частка дітей може мати монофазний перебіг,^{54,55,e95} а зміни СМР в гостру фазу при дитячих формах РС може імітувати ті, які зазвичай вважаються ознаками NMOSD.⁵⁴⁻⁵⁶ Робоча група визначила застереження щодо застосування критеріїв NMOSD для дорослих у дітей, особливо зазначивши, що виявлення МРТ змін, характерних для LETM, пов'язаного з гострим мієлітом, може бути менш специфічним для NMOSD. Приблизно 15% дітей з РС можуть мати LETM під час рецидиву, LETM може супроводжувати монофазний ГРЕМ, а AQP4-IgG рідко виявляється у дітей з монофазним LETM.⁵⁵ У дітей з діагнозом ГРЕМ згідно міжнародних консенсусних критеріїв, де вимагається наявність мультифокального демієлінізуючого ураження з проявами енцефалопатії,⁵⁷ наявність AQP4-IgG сприяє діагностиці NMOSD, хоча необхідні проспективні достовірні дослідження для визначення ризику повторних епізодів загострення NMOSD. В одному дослідженні AQP4-IgG-серопозитивних дітей 45% мали рецидивуючі церебральні прояви, включаючи енцефалопатію.⁵⁶ Крім вище вказаних застережень, запропоновані на даний момент діагностичні критерії NMOSD підходять і для педіатричних пацієнтів. Для встановлення достовірного діагнозу може знадобитися довготривале спостереження за клінічним перебігом для виявлення ознак дисемінації у часі та повторне тестування статусу AQP4-IgG у деяких дітей, особливо AQP4-IgG-серонегативних осіб, у яких спостерігався ГРЕМ-подібний епізод, який включав неврит зорового нерва та LETM.

Монофазний NMOSD

Виникнення другого клінічного загострення, що визначає рецидивуючий перебіг захворювання, часто вважалось достатнім для встановлення діагнозу РС у типових випадках ОНМ. Приблизно 5–10% випадків ОНМ, що трапляються в даний час, описуються як монофазні, хоча оптимальне визначення монофазного NMOSD залишається невстановленим. Поки не встановлено, чи поява двостороннього неврити зорового нерва та мієліту при початковому прояві є допоміжним та важливим для диференціації таких випадків від рецидивуючого NMOSD. Подібним чином інтервал між клінічними подіями, який сумісний з монофазним ОНМ, не був визначений або адекватно досліджений як предиктор прогнозу клінічного перебігу. Хоча ранній ризик рецидиву високий у випадках серопозитивних AQP4-IgG (наприклад, близько 60% протягом 1 року після LETM),²⁰ було задокументовано 20 випадків, коли між індексною подією та рецидивом минуло більше десяти років.^{e34}

Деякі дослідження показують, що монофазний ОНМ частіше пов'язаний із більш чітким розподілом за статтю, відносно молодшим віком початку захворювання, схильністю до одночасного мієліту та двостороннього неврити зорового нерва (а не однобічного ураження зорового нерва), меншою частотою інших аутоімунних захворювань та характеризується нижчою поширеністю

сироваткового AQP4-IgG порівняно з рецидивуючим формами.^{4,37,e96} Частина цих пацієнтів може мати інші сироваткові антитіла, такі як MOG-IgG.⁴⁷

Комісія дійшла висновку, що монофазний NMOSD є впізнаваною клінічною формою, але критерії, які точно передбачають ймовірність дотримання монофазного перебігу, наразі не можуть бути встановлені. Інтервал більше 4 тижнів між загостреннями свідчить про рецидив захворювання. Комісія також рекомендувала, що необхідним є щонайменше 5 років (бажано довше) клінічного спостереження без зафіксованих рецидивів для можливого встановлення монофазного перебігу захворювання. Пацієнти з серопозитивними AQP4-IgG слід вважати групою ризику рецидиву протягом невизначеного періоду, тому слід розглянути профілактичне лікування, навіть за умови тривалої клінічної ремісії.

Системні аутоімунні процеси, пов'язані з NMOSD

Грунтуючись на даних кількох досліджень, Комісія дійшла висновку, що діагнози системний червоний вовчак, синдром Шегрена або міастенія можуть співіснувати з клінічними синдромами NMOSD у AQP4-IgG-серопозитивних пацієнтів, і, насправді, їх наявність підтверджує впевненість щодо діагнозу NMOSD.^{58,e97,e98} Основною причиною симптомів та ознак ураження ЦНС, швидше за все, є ко-асоційовані з NMOSD, ніж прямі ускладнення системного червоного вовчака або синдрому Шегрена у вигляді асоційованого васкуліту. У пацієнта з підозрою на NMOSD наявність клінічної міастенії або виявлених антитіл до рецепторів ацетилхоліну в сироватці крові вважається підтвердженням діагнозу NMOSD.^{e99–e101}

Патофізіологія

Патологічні знахідки в біоптатах тканини або отримані при аутопсії від пацієнтів із AQP4-IgG-серопозитивним NMOSD демонструють втрату імунореактивності AQP4 та докази активації периваскулярного комплексу в активних вогнищах демієлінізації.^{e20,e21} Крім того, результати, що підтверджують астроцитопатію, такі як усічені відростки астроцитів або втрата клітин можуть бути виявлені за допомогою імунного фарбування на предмет виявлення гліального фібрилярного кислого білка. Ці знахідки в активних вогнищах відрізняють AQP4-IgG-позитивний NMOSD від РС; дані щодо серонегативних осіб поки що недоступні.⁵⁹ Некроз та інфільтрація вогнища нейтрофілами та еозинофілами є допоміжними характеристиками,^{e102} але можуть бути відсутніми. Тестування сироватки крові на AQP4-IgG зазвичай усуває потребу в біопсії при тяжкому мієліті та синдромах лейкоенцефалопатії.^{e19,e104,e105} Імунне виявлення аквапорину-4 не є рутинною процедурою при обробці біоптатів ЦНС і доступний лише в окремих центрах. Комісія не рекомендує біопсію ЦНС, але визнає, що в нетипових випадках експертний патологоанатомічний огляд біоптата головного або спинного мозку може допомогти встановити NMOSD і виключити конкуруючі діагнози.⁶⁰

Оптикоспінальний РС

Термін оптикоспінальний РС був введений в Японії для позначення форми РС, яка є відносно більш поширеною в азійських країнах.^{11,e106} Він характеризується рецидивами неврити зорового нерва та мієліту без залучення

мозку, хоча деякі дослідники допускають появу певних стовбурових уражень.^{e107} Опис оптикоспінального РС став важливою віхою, оскільки він визнав, що існує рецидивне захворювання, відмінне від звичайного РС, яке вибірково вражає зоровий нерв і спинний мозок у той час, коли рецидиви вважалися несумісними з діагнозом ОНМ як у західних країнах, так і в Японії.

Сучасні критерії ОНМ, які включають критерії МРТ щодо протяжності уражень спинного мозку та виявлення AQP4-IgG, є більш специфічними, ніж історичні критерії оптикоспінального РС. Клініцисти та дослідники в багатьох азіатських країнах зараз частіше використовують термін ОНМ, ніж оптикоспінальний РС, у дослідженнях і практиці.^{22,23,33,39,e108} При аналогічному визначенні в Азії клінічні синдроми НМО та ураження МРТ головного мозку є аналогічними тим, що зустрічаються в західних країнах. Група дійшла висновку, що оптикоспінальний РС є історично важливим поняттям, але тепер заміненим терміном, особливо в світлі необхідності диференціювати ОНМ від РС для прийняття рішень щодо лікування.

ОБГОВОРЕННЯ

Висока специфічність AQP4-IgG була використана для розширення клінічного та нейровізуалізаційного спектру ОНМ. Консенсусне визначення NMOSD об'єднує традиційні ОНМ та сучасні визначення NMOSD. Це дозволяє діагностувати NMOSD у AQP4-IgG-серопозитивних пацієнтів із ураженням майже будь-якої ділянки ЦНС, а також у пацієнтів з обмеженим ураженням однієї області (наприклад, рецидивуючий поперечний мієліт). Вперше критерії дозволяють діагностувати NMOSD у пацієнтів, які не мали зафіксованого клінічного ураження зорових нервів або спинного мозку. Група дійшла таких висновків з наступних причин: (1) немає встановлених біологічних відмінностей між пацієнтами з діагнозом ОНМ порівняно з NMOSD (з використанням визначень 2006 та 2007 років відповідно) у AQP4-IgG-серопозитивних пацієнтів; (2) обмежені синдроми NMOSD, що впливають на інші ділянки ЦНС, окрім зорового нерва та спинного мозку, часто вказують на наступні клінічні загострення, що відповідають традиційному ОНМ у AQP4-IgG-позитивних пацієнтів; і (3) поточні імунотерапевтичні стратегії є однаковими для рецидивуючих ОНМ та NMOSD незалежно від серологічного статусу AQP4-IgG. Щоб підвищити специфічність критеріїв, AQP4-IgG-серонегативні пацієнти повинні мати принаймні одну з 3-х найпоширеніших клінічних характеристик серопозитивного NMOSD, а саме неврит зорового нерва, поперечний мієліт з ознаками LETM або синдром area postrema з відповідними ураженнями на МРТ. Ці критерії підходять для дорослих і, з невеликими застереженнями, - для дітей. Комісія застерігає від встановлення діагнозу монофазного NMOSD, особливо у AQP4-IgG-серопозитивних пацієнтів, і рекомендує відмовитися від терміну оптикоспінального РС для випадків, які відповідають критеріям NMOSD.

Очікується, що критерії Міжнародної групи сприятимуть більш ранній та точнішій діагностиці шляхом виявлення осіб, у яких був би діагностований ідіопатичний поперечний мієліт, ідіопатичний неврит зорового нерва або атипичний РС. Це буде особливо актуально для AQP4-IgG-серопозитивних пацієнтів, які перенесли перший епізод ураження ЦНС (такі пацієнти тепер

відповідатимуть критеріям NMOSD), що веде до спеціального курсу лікування з імунотерапією для запобігання подальшим загостренням. Критерії також повинні забезпечувати більшу специфічність для розрізнення як AQP4-IgG-серопозитивного, так і AQP4-IgG-серонегативного NMOSD від РС. **Рання діагностична специфічність є критично важливою, оскільки нещодавні дані спостережень свідчать про те, що інтерферон- β , наталізумаб і фінголімод можуть погіршити перебіг ОНМ.**^{15–18,e24–e26}

Коментар робочої групи: станом на 01.06.2023 року лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою наталізумаб в Україні не зареєстровано.

Очікується, що критерії Міжнародної групи сприятимуть більш комплексним і порівнянним епідеміологічним дослідженням, надаючи єдине визначення випадку та глосарій визначених термінів. Для AQP4-IgG-серонегативних випадків, діагностованих за допомогою нової схеми NMOSD, будуть необхідні детальні клінічні, нейровізуалізаційні та лабораторні описи пацієнтів, щоб краще охарактеризувати цю гетерогенну популяцію. Це особливо важливо для визначення частоти, з якою відбувається сероконверсія до позитивного AQP4-IgG або виявлення інших цікавих аутоантитіл, а також для ідентифікації фенокопій, які пізніше діагностуються як інші захворювання.

Багато спостережень, використаних для побудови критеріїв МГДО, були отримані з відносно невеликих серій випадків. Комісія рекомендує кілька широкомасштабних перспективних стратегій перевірки та оцінки. Вони включають, але не обмежуються дослідженнями, які (1) систематично застосовують критерії до послідовних випадків NMOSD, з або без AQP4-IgG, щоб визначити, чи підтверджено діагноз чи з'являється інший альтернативний діагноз під час подальшого спостереження; (2) підтвердити зв'язок та потенційний імунопатогенез сироваткових MOG-IgG (та інших майбутніх потенційних лабораторних і нейровізуалізаційних біомаркерів) із клінічно діагностованим NMOSD; (3) визначити клінічні умови, за яких хибнонегативні та хибнопозитивні результати AQP4-IgG частіше ймовірні; (4) підтвердити різні визначення прогнозування клінічного перебігу (монофазний або рецидивний) і визначити відмінні характеристики цих підтипів; і (5) додатково вивчити імунопатологію NMOSD, щоб визначити, чи існує нерозпізнана гетерогенність для інформування про його класифікацію, особливо AQP4-IgG-серонегативних випадків. Ці та інші підходи до перевірки критеріїв дозволять у майбутньому вдосконалювати діагностичні критерії NMOSD відповідно до наступної ери наукових досягнень.

Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ

- Рекомендовано раннє лікування IVMP (1 г щодня протягом 3–5 днів) при загостреннях.

Через ризик важких залишкових наслідків у вигляді інвалідизації після загострення NMOSD терапія гострих рецидивів дуже важлива і її необхідно починати якомога раніше. У AQP4-IgG пацієнтів із невритом зорового нерва навіть 7-денна затримка початку IVMP може бути шкідливою для зору (Wingerchuk et al., 2015; Flanagan, 2019; Lana-Peixoto and Talim, 2019; Flanagan and Weinshenker, 2014; Weinshenker and Wingerchuk, 2017; Palace et al., 2012; Trebst et al., 2014; Stiebel-Kalish et al., 2019). Крім того, слід проводити оцінку латентної інфекції або метаболічних змін для діагностики псевдорецидивів. Хоча немає рандомізованих контрольованих досліджень на великих когортах щодо лікування гострих рецидивів, пацієнтів з NMOSD зазвичай лікують 1 г IVMP протягом 3–5 днів (Flanagan, 2019; Lana-Peixoto and Talim, 2019; Flanagan and Weinshenker, 2014; Weinshenker and Wingerchuk, 2017; Palace et al., 2012; Trebst et al., 2014), і ми рекомендуємо це. Повідомлялося про повне одужання при застосуванні IVMP у 35% пацієнтів з рецидивами NMOSD (Abboud et al., 2016; Kleiter et al., 2016). Крім того, після якісного аналізу деякі члени МГДО також рекомендували таке лікування тривалістю до 7 днів, що повідомлялося нещодавно (Songthammawat et al., 2019).

Після лікування IVMP рекомендовано курс пероральних стероїдів з повільним зменшенням дози протягом 2–8 тижнів залежно від тяжкості загострення.

Перорально стероїди можна розпочати після лікування IVMP, щоб забезпечити тривалу дію на запалення та уникнути раннього рецидиву (Palace et al., 2012; Trebst et al., 2014). Рекомендовано пероральний преднізолон, починаючи з 1 мг/кг/день, і поступово зменшувати дозу протягом кількох тижнів. Його застосування залежатиме від часу початку імуносупресивної терапії (IST), тяжкості загострення, супутніх захворювань пацієнта та переносимості пероральних стероїдів (Palace et al., 2012; Trebst et al., 2014). Незважаючи на те, що не існує достатнього підтвердження зі сторони контрольованих досліджень, пероральні стероїди можуть бути корисними, як місток, від моменту підтвердження діагнозу до періоду, коли інша стероїдоощадна терапія досягне повної ефективності (Flanagan, 2019; Lana-Peixoto and Talim, 2019; Flanagan and Weinshenker, 2014; Weinshenker and Wingerchuk, 2017; Palace et al., 2012; Trebst et al., 2014).

Плазмаферез або імуноадсорбція можуть бути корисними, якщо є часткове відновлення або його відсутність протягом 5 днів від початку загострення NMOSD з або без попереднього введення IVMP.

Пацієнтам з важкими загостреннями NMOSD і тим, які не мають ефекту від IVMP, можуть бути ефективні 5-7 процедур плазмаферезу (приблизно 1,5 об'єму плазми через день) протягом двох тижнів (Flanagan, 2019; Lana-Peixoto

and Talim, 2019; Flanagan and Weinshenker, 2014; Weinshenker and Wingerchuk, 2017; Palace et al., 2012; Trebst et al., 2014). Багато ретроспективних досліджень (Abboud et al., 2016; Kleiter et al., 2016; Songthammawat et al., 2019 ; Bonnan and Cabre, 2012; Bonnan et al., 2018; Kleiter et al., 2018) і проспективне рандомізоване плацебо-контрольоване перехресне дослідження (Weinshenker et al., 1999) продемонстрували кращі результати (як клінічні, так і радіологічні) (Magaña et al., 2011), коли пацієнти з NMOSD отримували плазмаферез якомога раніше під час загострення. Ймовірність значного покращення збільшилася до 50% після застосування плазмаферезу зразу ж на 0-вий день періоду загострення у порівнянні з 1-5% після 20-го дня від початку рецидиву, що підкреслює важливість раннього лікування (Bonnan et al., 2018). Час від початку загострення до початку терапії плазмаферезу був сильним предиктором повної ремісії (Abboud et al., 2016; Kleiter et al., 2016; Songthammawat et al., 2019 ; Bonnan and Cabre, 2012; Bonnan et al., 2018; Kleiter et al., 2018; Weinshenker et al., 1999; Magaña et al., 2011). А крім того, не було виявлено відмінностей між плазмаферезом та імуноадсорбцією щодо ефективності при загостреннях NMOSD (Bonnan et al., 2018; Kleiter et al., 2018). Крім того, 51% пацієнтів з NMOSD, які отримували IVMP протягом 5 днів, після чого – плазмаферез, відновилися до вихідного стану до загострення порівняно з 16,6% пацієнтів з NMOSD, які отримували лише IVMP (Abboud et al., 2016).

Ці результати підтверджують, що плазмаферез, який розпочинають на початку тяжких загострень NMOSD, забезпечує покращену клінічну користь. Неврологи не повинні сприймати плазмаферез як терапію порятунку лише після невдачі стероїдів. Терапія повинна бути індивідуалізована відповідно до того, як проявляється рецидив, якою була відповідь на попередні методи лікування (Abboud et al., 2016; Kleiter et al., 2016; Songthammawat et al., 2019 ; Bonnan and Cabre, 2012; Bonnan et al., 2018; Kleiter et al., 2018; Weinshenker et al., 1999; Magaña et al., 2011).

- Клінічна користь від плазмаферезу зменшується після 20 дня від початку загострення незалежно від того, чи вводили IVMP; тому розпочинати плазмаферез рекомендовано якнайшвидше.

Повідомляється, що спостерігається максимальне поліпшення, якщо затримка проведення плазмаферезу зведена до мінімуму (≤ 5 днів), так як в подальшому, із затримкою проведення плазмаферезу, клінічні переваги поступово зменшуються (див. також попередні та наступні твердження) (Abboud et al., 2016; Kleiter et al., 2016; Songthammawat et al., 2019 ; Bonnan and Cabre, 2012; Bonnan et al., 2018; Kleiter et al., 2018; Weinshenker et al., 1999; Magaña et al., 2011).

- Плазмаферез слід розглянути для пацієнтів з NMOSD із стійким неврологічним дефіцитом навіть після 20-го дня (гостра фаза) і особливо протягом 90 днів після початку загострення.

Як згадувалося раніше, було показано, що плазмаферез є корисним, якщо він реалізується якомога раніше. Однак у корейському дослідженні рівень відповіді не відрізнявся суттєво між пацієнтами з NMOSD, які отримували лікування протягом 20 днів і тих, хто отримував лікування через 20 днів (66,7%

і 61,5% відповідно) (Lim et al., 2013). Хоча було б доцільно розглянути плазмаферез для пацієнтів з NMOSD без покращення протягом 90 днів, але інші клінічні або радіологічні фактори, що стосуються поточної активності захворювання, повинні допомогти прийняти це рішення.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРЕВЕНТИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Нижче наведено рекомендації для AQP4-IgG NMOSD пацієнтів. Стратегії лікування захворювання, асоційованого з наявністю антитіл до MOG, у подвійно негативних пацієнтів з NMOSD, де все ще існують суперечності щодо стратегії терапії, не розглядалися.

- Рекомендується ранній початок призначення імуносупресивної терапії для зниження активності захворювання, щоб запобігати загостренням NMOSD.

Довготривале лікування для профілактики загострень рекомендується всім AQP4-IgG-позитивним та негативним пацієнтам з діагнозом рецидивуючий NMOSD (Flanagan, 2019; Lana-Peixoto and Talim, 2019; Flanagan and Weinshenker, 2014; Weinshenker and Wingerchuk, 2017; Palace et al., 2012; Trebst et al., 2014). У моделі прогнозування результату серед AQP4-IgG-позитивних пацієнтів з NMOSD лікування імуносупресивною терапією значно зменшує частоту рецидивів, тоді як деякі види лікування РС, включаючи інтерферон- β , фінголімод, алемтузумаб і наталізумаб, підвищують ризик рецидиву (Palace et al., 2019). Це підкреслює важливість диференціальної діагностики між NMOSD і РС (Wingerchuk et al., 2015; Flanagan, 2019; Lana-Peixoto and Talim, 2019; Flanagan and Weinshenker, 2014; Weinshenker and Wingerchuk, 2017). Азатиоприн (AZA), мікофенолат мофетил (MMF) і ритуксимаб (RTX) є найбільш широко використовуваними засобами для лікування NMOSD (Collongues et al., 2019). Зовсім недавно моноклональні антитіла, такі як екулізумаб, інебілізумаб і сатралізумаб, показали зниження ризику нових загострень в порівнянні з плацебо (Pittock et al., 2019; Cree et al., 2019; Yamamura et al., 2019). На сьогоднішній день в клінічній практиці формується сучасна парадигма лікування на основі ретроспективних та обсерваційних досліджень, серії випадків та висновків експертів (Flanagan, 2019; Lana-Peixoto and Talim, 2019; Flanagan and Weinshenker, 2014; Weinshenker and Wingerchuk, 2017; Waters et al., 2012; Jarius and Wildemann, 2013; Papais-Alvarenga et al., 2015). Базуючись на доказах класу III-IV, опубліковано настанови щодо першої, другої та третьої ліній підтримуючого лікування (Palace et al., 2012; Trebst et al., 2014; Sellner et al., 2010). Крім того, не існує стандартної стратегії для вибору першої лінії лікування або зміни лікування. На основі цих трьох нових клінічних випробувань (Pittock et al., 2019; Cree et al., 2019; Yamamura et al., 2019), ймовірно, можна визначити більш відповідні стратегії лікування в найближчому майбутньому. Характеристики рекомендованих варіантів лікування імуносупресорами для пацієнтів з NMOSD в LATAM наведені в таблиці 3.

***Коментар робочої групи:** станом на 01.06.2023 року лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами екулізумаб, інебілізумаб в Україні не зареєстровані.*

- AZA (2-3 мг/кг/добу, розділені на 2-3 дози на день). Доведено, що він ефективний і безпечний для запобігання загостренням NMOSD і для зменшення інвалідності, і тому його можна використовувати для лікування NMOSD.

У попередніх дослідженнях було показано, що AZA є ефективним і безпечним (Bichueti et al., 2010; Costanzi et al., 2011; Elson et al., 2014; Qiu et al., 2015), у тому числі в бразильській когорті, що було нещодавно опубліковано (Bichueti et al., 2019). У проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні (Nikoo et al., 2017) використання AZA призвело до значного зниження як середньої річної частоти загострень (ARR; у 54% пацієнтів не було загострень впродовж одного року), так і інвалідності, оціненої за допомогою EDSS (з 2,40 до 1,95). Щодо порівняльної ефективності AZA, RTX і MMF ретроспективні дослідження показали, що RTX і MMF були більш ефективними, ніж AZA (Stellmann et al., 2017; Mealy et al., 2014; Jeong et al., 2016). Хоча є загальна згода, не зважаючи на усі наразі опубліковані рекомендації терапії NMOSD, для яких ефективним вважається AZA, комісія рекомендує почати лікування NMOSD з RTX або MMF, якщо вони доступні, залишаючи AZA для більш легкого перебігу захворювання або ситуації, коли ні RTX, ні MMF є недоступними.

-Пацієнти з NMOSD, які отримують лікування AZA у цільовій дозі 2,5-3,0 мг/кг/добу з урахуванням загальної кількості лімфоцитів (<600-1000/мкл) і збільшення середнього об'єму еритроцитів щонайменше на 5 балів від вихідного рівня, у яких спостерігається загострення через шість місяців терапії, то протягом п'яти років після початку лікування їх класифікуються як такі, що мають «неоптимальну відповідь на лікування».

Якщо AZA використовується коректно (ранній початок, адекватне дозування та адекватне дотримання лікування) і через 6 місяців після початку медикаментозної терапії підтверджено загострення, відповідь на лікування вважається неоптимальною, застосовану дозу можна збільшувати до досягнення оптимальних контрольних доз (кількість лімфоцитів між 600-1000/мкл або середній об'єм еритроцитів >5 балів порівняно з вихідним рівнем) (Palace et al., 2012; Collongues et al., 2019; Mealy et al., 2014). Переважно рецидивуючий і часто важкий перебіг захворювання підтримує використання тривалого превентивного лікування NMOSD (Wingerchuk et al., 2007; Palace et al., 2012; Trebst et al., 2014; Sellner et al., 2010). Крім того, час до наступного загострення може природно збільшуватися на пізніх стадіях захворювання (Kim et al., 2013), припускаючи можливу природну зміну активності хвороби з часом (Kim et al., 2011). Однак тривалість превентивного лікування NMOSD не була належним чином вивчена. Відсутність нових клінічних загострень протягом тривалого періоду превентивної терапії (наприклад, більше 2 років) розглядається як ймовірний успіх лікування. Відсутність підтверджених терапевтичних біомаркерів для NMOSD припускає, що AQP4-IgG-позитивних пацієнтів, які мають дебют захворювання у вигляді LETM, слід лікувати імуносупресивною терапією протягом п'яти років (Weinshenker et al., 2006; Kimbrough et al., 2012). Цей період

часу є довільний, в якому можна збалансувати потенційні переваги терапії протягом періоду підвищеного ризику загострення (перші 2-3 роки після звернення) проти ризику довгострокової токсичності, особливо лікування, пов'язаного зі злоякісністю.

-ММФ (у цільовій дозі 2-3 г/день, розділений на дві дози на день) виявився ефективним і безпечним для запобігання загострення NMOSD і для зменшення інвалідності, і тому його можна використовувати як лікування першої лінії для пацієнтів з NMOSD.

-Пацієнти з NMOSD під час лікування ММФ у дозах 1500 - 3000 мг/добу, скоригованих на основі загальної кількості лімфоцитів (>1000/мкл), у яких спостерігається рецидив після шести місяців прийому препарату на початку лікуванні протягом п'яти років класифікуються як такі, що мають «субоптимальну відповідь на лікування».

ММФ широко доступний у всьому світі, але порівняно з АЗА він є дорожчим (Vichueti et al., 2019). Показано, що ММФ ефективний і безпечний у пацієнтів з NMOSD у ретроспективних дослідженнях. Порівняно з АЗА ММФ показав менше побічних ефектів з більшою ефективністю (Jacob et al., 2009; Huh et al., 2014; Montcuquet et al., 2017; Huang et al., 2019, 2018; Yang et al., 2018; Chen et al., 2017). В нещодавньому систематичному огляді та мета-аналізі ММФ був оцінений як більш переносимий середник порівняно з АЗА та RTX (Huang et al., 2019). Якщо під час лікування ММФ спостерігається загострення, важливо зазначити, чи оптимально дозовано препарат, чи збільшено його до необхідної максимальної підтримуючої дози 3000 мг/добу. Проте у нещодавньому дослідженні повідомлялося, що 50,7% пацієнтів зазнали рецидиву під час лікування ММФ (Montcuquet et al., 2017). Тим не менш, 59,7% з них продовжували отримувати ММФ, а 83% досягли стабілізації або покращення EDSS до кінця періоду спостереження. Зроблено висновок, що загострення під час лікування не повинно бути єдиним параметром для оцінки ефективності лікування при NMOSD (Montcuquet et al., 2017). Загалом, якщо підтверджується загострення («субоптимальна відповідь на лікування») (Abboud et al., 2016) або підтверджуються ≥ 2 загострень або ≥ 1 тяжке загострення («погана відповідь») (Kim et al., 2017) поки пацієнти приймає ММФ або АЗА, то він повинен змінити лікування.

У пацієнтів з NMOSD, які отримують АЗА або ММФ, пероральні стероїди слід призначити на термін, не менший 4-6 місяців.

Якщо АЗА або ММФ додається як довгострокова імуносупресивна терапія, одночасне застосування пероральних стероїдів протягом шести місяців і зменшення дози протягом наступних шести місяців рекомендовано для запобігання загостренням поки інша стероїд-ощадна терапія досягає повної ефективності (Flanagan, 2019; Lana-Peixoto and Talim, 2019; Flanagan and Weinshenker, 2014; Weinshenker and Wingerchuk, 2017; Palace et al., 2012; Trebst et al., 2014; Sellner et al., 2010).

- Низькі дози пероральних стероїдів (5-10 мг преднізолону або його еквівалент) слід вводити протягом тривалого періоду в комбінації з ММФ /

AZA у пацієнтів з NMOSD, які мають «субоптимальну відповідь на лікування».

Хоча було отримане загальне погодження з цим твердженням, деякі члени групи зазначили, що «використання пероральних стероїдів має вирішуватися в кожному конкретному випадку». З одного боку, коментували: «у пацієнтів із частковою відповіддю на AZA/MMF додаткове застосування пероральних стероїдів може бути прийнятним підходом», з іншого боку, «субоптимальна» терапевтична реакція повинна призвести до швидкої та негайної зміни імунотерапії, а не додаткове введення стероїдів».

У проспективному 18-місячному когортному дослідженні було повідомлено, що комбінація AZA з пероральними стероїдами призвела до переваг щодо запобігання загострення та зменшення інвалідності (Mandler et al., 1998). Крім того, повідомлялося, що монотерапія низькими дозами пероральних стероїдів має довгостроковий сприятливий ефект щодо зменшення загострень в NMOSD. Загострення спостерігалися значно частіше при застосуванні 10 мг/день, але рідше при застосуванні більше 10 мг/день (OR = 8,75) (Watanabe et al., 2007).

Таблиця 3. Рекомендовані варіанти лікування імунодепресантами для пацієнтів з NMOSD з Латинської Америки

Лікарський засіб, спосіб застосування та дозування	Спосіб дії	Ефективність	Основні обстеження та моніторинг	Найпоширеніші і важливі побічні ефекти	Рекомендації та коментарі
Пероральні стероїди (ПС): метилпреднізон / преднізон (Palace et al., 2012, Trebst et al., 2014, Sellner et al., 2010, Mandler et al., 1998, Watanabe et al., 2007) орально Почніть з 60 мг один раз на день, а потім зменшуйте дозування Цільова доза: 30-60 мг 1 раз на добу	Зв'язування з внутрішньоклітинними рецепторами, які потім діють на модулюють транскрипцію генів	ARR був значно нижчим (0,49 проти 1,48 на рік) в періоди ПС (19,3 міс), ніж у періоди без ПС (45,3 міс.)	Систематично перевіряйте кров тиск, рівень глікемії, електроліти та щільність кісток	Інфекції, збільшення ваги та набряки, гіперглікемія, гіпертонія, подразнення шлунка, безсоння, психоз, висип, аваскулярний некроз стегна і кушингоїд	Якщо додавати MMF або AZA, ми рекомендуємо ПС протягом 6 місяців, а потім зменшувати протягом 6 місяців. Розглянути підтримуючу дозу 10-20 мг/добу ПС при необхідності. Якщо додавати RTX, ми рекомендуємо ПС щонайменше 1 місяць, а потім зменшувати дозу. ПС можна використовувати під час вагітності
AZA (AZA) (Palace et al., 2012, Trebst et al., 2014, Sellner et al., 2010, Bichuetti	Пригнічує синтез пуринів в результаті чого відбувається пригнічення	Без загострень: 34%–61%. Спостереження: 18–47 міс.	Перед лікуванням: функція нирок, ЗАК і ФП (щомісяця протягом 6	Інфекції, діарея, блювання, підвищення ФП, висип, гіперчутливість	AZA був рекомендований, якщо MMF або RTX недоступні.

<p>et al., 2010, Costanzi et al., 2011, Elson et al., 2014, Qiu et al., 2015, Bichuetti et al., 2019, Nikoo et al., 2017, Stellmann et al., 2017, Mealy et al., 2014, Jeong et al., 2016).</p> <p>Оральне застосування. Стационар: Почніть з 25 мг, а потім збільшити на 25 мг щодня. Амбулаторно: починайте з 25 мг на день і потім збільшуйте на 50 мг щотижня. Цільова доза: 2500-3000 мг/кг/добу в поділених дозах</p>	<p>ДНК, РНК і синтез білка</p>	<p>EDSS (стабілізація або покращення): до 69% протягом 5 років спостереження</p>	<p>місяців, а потім два рази на рік) Тестування ТМРТ (якщо його дефіцит підтверджено, слід уникати AZA)</p>	<p>Ризик злоякісної пухлини залежно від тривалості використання (лімфома, рак шкіри та інші види раку). Пригнічення кісткового мозку.</p>	<p>AZA слід поєднувати з ПС до його повного ефекту (мінімум 6 міс). Лімфопенія або підвищений MCV є корисними маркерами адекватної дози. Активність і метаболіти ТМРТ можуть допомогти контролювати використання AZA. AZA можна застосовувати під час вагітності</p>
<p>Мікофенолат мофетил (MMF) (Palace et al., 2012, Trebst et al., 2014, Sellner et al., 2010, Jacob et al., 2009, Nuh et al., 2014, Montcuquet et al., 2017, Huang et al., 2019, Huang et al., 2018, Yang et al., 2018, Chen et al., 2017).</p> <p>Оральне застосування. Почніть з 500 мг двічі на день протягом 1–2 тижнів, а потім збільшити дозу до 1 г двічі на день).</p>	<p>Проліки мікофенолу кислота, інгібітор інозин5'-монофосфату дегідрогеназа (антиметаболіт)</p>	<p>Без загострень: 46%–73%. Період спостереження : 20–27 міс. EDSS (стабілізація або покращення): до 90% протягом 5 років спостереження</p>	<p>Перед лікуванням: функція нирок, ЗАК і ФП (щомісяця протягом 6 місяців, потім - двічі на рік)</p>	<p>Лейкопенія, діарея, блювання та Сепсис. Ризик злоякісної пухлини (лімфома, рак шкіри та інші види раку). Тератогенність</p>	<p>MMF слід комбінувати з ПС до повного ефекту (принаймні 4–6 місяців). Кількість лімфоцитів має знизитися до 1000–1500/мкл. Мінімальний рівень у плазмі 1–2 мкг/мл, що є корисним маркером адекватної дози.</p>

<p>Цільова доза: 750-1500 мг двічі на добу (середня доза: 1 г двічі на день).</p> <p>Ритуксимаб (RTX) (Palace et al., 2012, Trebst et al., 2014, Sellner et al., 2010, Stellmann et al., 2017, Mealy et al., 2014, Jeong et al., 2016, Kim et al., 2013, Kimbrough et al., 2012, Montcuquet et al., 2017, Huang et al., 2019, Kim et al., 2015, Kim et al., 2011, Ciron et al., 2018, Damato et al., 2016, Torres et al., 2015, Zephir et al., 2015, Collongues et al., 2016, Jacob et al., 2008, Gao et al., 2019, Bedi et al., 2011, Kim et al., 2019, Shaygannejad et al., 2019, Marcinnò et al., 2018).</p> <p>Внутрішньовенне введення. 1г з повторним введенням через 2 тижні або 375 мг/м² площі поверхні тіла 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів. Підтримуюча доза: 1 г з повторним введенням через 2 тижні кожні 6 місяців або</p>	<p>Химерні моноклональні антитіла проти людського CD20</p>	<p>Без загострень: 52%–88%. Тривалість спостереження : 24–60 міс. EDSS (стабілізація або покращення): до 97% протягом 5 років спостереження</p>	<p>Перед лікуванням: ЗАК, кількість лімфоцитів, ПФ, серологічний тест на антитіла до ВІЛ, HBV, HCV і VZV Через 3, 6 міс та при загостренні: ЗАК, ПФ і В-клітини пам'яті (CD19+/CD2+/CD27+). Рівень імуноглобулін у перед кожною дозою</p>	<p>Незначні інфекції (сечовивідні та дихальні шляхи). Несерйозні інфузійні реакції. Реактивації HBV і ТBC.</p>	<p>Ми рекомендуємо використовувати одночасно ПС щонайменше 1 міс, а потім зменшувати дозу. Моніторинг В-клітин (CD19+/CD20+/CD27+) може бути корисним для планування повторного лікування. RTX можна використовувати під час вагітності або синдрому перекриття (NMOSD і РС)</p>
---	--	---	---	--	--

одна інфузія 375 мг/м ² кожні 6 міс					
Лікарський засіб, спосіб застосування та дозування	Спосіб дії	Ефективність	Основні обстеження та моніторинг	Найпоширеніші і важливі сторонні ефекти	Рекомендації та коментарі
Екулізумаб (ECZ) (Pittock et al., 2019) Внутрішньовенне введення 900 мг на тиждень протягом перших чотирьох доз, починаючи з 1 дня. Потім 1200 мг кожні 2 тижні, починаючи з 4 тижня.	Гуманізоване моноклональне антитіло, яке пригнічує термінальний комплемент білка C5	Без загострень: 96,1%. Тривалість спостереження: 96 тижнів. Зменшення рецидивів: 93,1%. EDSS (стабілізація або покращення): немає відмінності проти плацебо	Перед лікуванням: ЕКГ, тести на вагітність, рентген грудної клітини, імуногенність яка вимірюється НАНА. САК, повна біохімічна панель та аналіз сечі	Незначні інфекції (дихальних шляхів, назофарингіт, сечовидільних шляхів), головний біль. Несерйозні інфузійні реакції. Підвищений ризик менінгококової і капсульованої бактеріальної інфекції	PREVENT (рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження часу до події (time-to-event trial) за участю пацієнтів з NMOSD, позитивними до AQP4 (з додатковою терапією - add-on therapy). Усі пацієнти з NMOSD повинні отримувати менінгококову вакцинацію за 14 днів до першої дози
Сатралізумаб (Yamamura et al., 2019, Seze et al., 2020) Підшкірне введення 120 мг на 0, 2 і 4 тижні, а потім кожні 4 тижні	Гуманізований антиінтерлейкіновий 6 рецептор (IL-6R) тип моноклональних антитіл IgG2 (технологія переробки)	Без загострень: 81% у AQP4-IgG + і 72% у AQP4-IgG - Тривалість спостереження: 96 тижнів. Зменшення загострень: 58%. EDSS (стабілізація або покращення): NA	ЗАК, ПФ, повна біохімічна панель та аналіз сечі, серологічне дослідження на антитіла до ВІЛ, HBV, HCV та латентний туберкульоз. Тест на вагітність	Незначні інфекції. Несерйозні інфузійні реакції.	Показано дані об'єднаного аналізу 2-фази 3-х рандомізованих, подвійно-сліпих, плацебо-контрольованих досліджень у позитивних та негативних AQP4-IgG пацієнтів з NMOSD. Sakura-Sky було дослідженням з додатковою терапією (AZA, MMF або ПС) Сакура-Старт було дослідженням монотерапії
Інебілізумаб (Cree et al., 2019) Внутрішньовенне введення 300 мг у 2 прийоми в 1-й день відкритого лікування і 15-й день, а потім по 300 мг кожні 6 міс	Гуманізовані моноклональні антитіла проти CD19+	Без загострень: 87,6% Тривалість спостереження: 28 тижнів. Зменшення загострень: 73%. EDSS (стабілізація або	Перед лікуванням: ЗАК, кількість лімфоцитів, ПФ та серологічне дослідження на антитіла до ВІЛ, HBV, HCV та VZV.	Незначні інфекції (сечовидільні та дихальні шляхи). Несерйозні інфузійні реакції. Артралгія.	N-Momentum був подвійним сліпим, рандомізованим плацебо-контрольованим (фаза 2/3) дослідженням у пацієнтів з позитивним і негативним AQP4-IgG NMOSD

		покращення): OR= 0,37			
Тоцилізумаб (TCZ) (Zhang et al., 2020, Lotan et al., 2019) Внутрішньовенне введення 8 мг/кг кожні 4 тижні	Гуманізовані моноклональні антитіла проти рецептору інтерлейкіну-6	Без загострень: 91,5%. Тривалість спостереження : 48 тижнів. Зниження загострень: немає даних. EDSS (стабілізація або покращення): OR= 0,34	Перед лікуванням: ЗАК, ПФ та латентна ТБС, Кожні 1-2 місяці протягом 3-х місяців і потім щоквартально: оцінка ЗАК і ПФ. Кров'яний тиск	Анемія, реакції, пов'язані з інфузією, інфекції (туберкульозні, опортуністичні), підвищення ПФ, артеріальна гіпертензія	TANGO був рандомізованим, відкритим, дослідженням паралельних груп, що порівнював TCZ проти AZA у пацієнтів з позитивним і негативним AQP4-IgG NMOSD. TCZ можна розглядати у вагітних жінок з важким NMOSD

Скорочення: ARR: річна частота загострень; ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; РНК: рибонуклеїнова кислота; ЗАК: загальний аналіз крові; ПФ: ферменти печінки (аспартатамінотрансфераза та аланінамінотрансфераза); ТМРТ: фермент тіопуринметилтрансфераза; MCV: середній об'єм еритроцитів; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; НВВ: вірус гепатиту В; НСВ: вірус гепатиту С; VZV: вірус вітряної віспи; ТБС: туберкульоз; NMOSD: спектр оптикомієліт-асоційовані розлади; РС: розсіяний склероз; ПС: пероральні стероїди; ЕКГ: електрокардіограма; НАНА: human anti human antibody; НА: недоступний.

-Протокол індукції з RTX має базуватися на інфузії доз 375 мг/м² площі поверхні тіла шляхом в/в введення 1 раз на тиждень протягом чотирьох тижнів або 1000 мг в/в з повтором через 14 днів.

-Протоколи підтримки з введенням 1000 мг RTX з повторним лікуванням через 14 днів або одна інфузія 1000 мг або одна інфузія 375 мг/м² з повтором процедури кожні шість місяців виявилися безпечними та ефективними для запобігання загостренням NMOSD і тому можуть використовуватися як стандартний протокол лікування пацієнтів з NMOSD.

RTX не є широко доступним у LATAM. У порівнянні з AZA або MMF це дорожче (Bichuetti et al., 2019). Доведена ефективність і безпечність RTX у проспективних і ретроспективних дослідженнях при лікуванні пацієнтів з NMOSD (Collongues et al., 2019; Stellmann et al., 2017; Mealy et al., 2014; Jeong et al., 2016; Montcuquet et al., 2017; Huang et al., 2019; Kim et al., 2017, 2015, 2011; Ciron et al., 2018; Damato et al., 2016; Torres et al., 2015; Zephir et al., 2015; Collongues et al., 2016; Jacob et al., 2008; Gao et al., 2019; Bedi et al., 2011). Кілька порівняльних досліджень показали, що RTX є більш ефективний, ніж AZA та MMF у зменшенні тяжкості загострень та їх запобіганню (Collongues et al., 2019; Stellmann et al., 2017; Mealy et al., 2014; Jeong et al., 2016; Montcuquet et al., 2017; Huang et al., 2019; Kim et al., 2017, 2015, 2011; Ciron et al., 2018; Damato et al., 2016; Torres et al., 2015; Zephir et al., 2015; Collongues et al., 2016; Jacob et al., 2008; Gao et al., 2019; Bedi et al., 2011). Деякі рекомендації свідчать про те, що RTX може бути використаний як терапія першої лінії (Palace et al., 2012; Trebst et al., 2014; Sellner et al., 2010), його висока вартість і відсутність прямих досліджень обмежують доступ до цього лікування в багатьох країнах Латинської Америки (Bichuetti et al., 2019). Тому лише деякі неврологи використовують RTX у

пацієнтів, які не відповідають на лікування першої лінії, наприклад AZA або MMF (Collongues et al., 2016). Примітно, що RTX може зменшити невидимі витрати пацієнтів з NMOSD, які потенційно мали б погану відповідь на AZA або MMF, оскільки його використання зменшить кількість госпіталізацій через зниження ARR, використання параклінічних обстежень, таких як МРТ та лабораторні дослідження, зменшить використання ВВГІ та потребу в реабілітації через загострення (Palace et al., 2012; Trebst et al., 2014; Sellner et al., 2010).

Для NMOSD не існує стандартизованого протоколу RTX. Не було відмічено жодних відмінностей в ефективності між протоколами індукції, повторне лікування було виконано належним чином на основі попередньо запланованого моніторингу В-клітин (Kim et al., 2011). Щоб звести до мінімуму можливі побічні ефекти під час ведення хворого, останні рекомендації щодо використання RTX для лікування NMOSD рекомендують використання 1000 мг кожні 6 місяців (Collongues et al., 2019; Ciron et al., 2018; Kim et al., 2019).

Однією з альтернатив щодо протоколу фіксованої дози кожні 6 місяців є контроль кількості В-клітин пам'яті (CD19+/CD20+/CD27+) на третьому і шостому місяцях і в будь-який час у разі підтвердження загострення (Costanzi et al., 2011; Kim et al., 2013). Якщо легкий доступ до контролю кількості клітин CD27+ неможливий, прийнятним є підрахунок лише загальної кількості CD19+ клітин (Collongues et al., 2019; Ciron et al., 2018; Kim et al., 2019). В проспективному дослідженні та метааналіз (n=438), засвідчили, що близько 30% пацієнтів, які отримували RTX, мали побічні ефекти (Damato et al., 2016; Shaugannejad et al., 2019). Незначні інфекції (сечовивідних і дихальних шляхів) та несерйозні реакції, пов'язані з інфузією, були найчастішими з них (Damato et al., 2016). Крім того, тривале лікування RTX асоціюється з ризиком розвитку гіпогамаглобулінемії (Marcinno et al., 2018). В іншому метааналізі (n=577) у 16,4% пацієнтів, які проходили лікування RTX, спостерігалися побічні ефекти (2% мали серйозні побічні ефекти), а 0,9% померли (Gao et al., 2019).

Було продемонстровано, що ВВГІ у дозі 100 мг протягом 60 хвилин до інфузії RTX знижує ризик побічних ефектів, пов'язаних з інфузією (Ciron et al., 2018). Французький консенсус (Ciron et al., 2018) рекомендує поєднання стероїдів із внутрішньовенним антигістамінним препаратом та парацетамолом, але без чітких доказів. Усі щеплення (особливо вакцина проти грипу, пневмококова вакцина, вакцина проти вірусу вітряної віспи і вакцини проти гепатиту В і С), що включені до календаря щеплень, слід виділити і наголосити на них (Ciron et al., 2018; Kim et al., 2019).

-Пацієнтам з NMOSD, які отримують RTX, слід застосовувати пероральні стероїди принаймні 1-2 місяці після початку терапії RTX.

Якщо RTX використовується після загострення, рекомендується одночасне застосування пероральних стероїдів щонайменше 1 місяць з подальшим зниженням дози. Це тому, що лікування RTX може супроводжуватися загостреннями в перший місяць (Perumal et al., 2015), можливо, через індукцію фактора активації В-клітин, таким чином сприяючи тимчасовому підвищенню титрів AQP4-ab або лізису В-клітин (Flanagan and Weinshenker, 2014; Perumal et al., 2015; Nakashima et al., 2011).

Коментар робочої групи: за рекомендаціями Німецького товариства неврологів (Hemmer B. et al. *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2023*), після встановлення діагнозу NMOSD та початку імунотерапії, а також після нових епізодів захворювання та подальших змін у терапії слід призначати пероральні стероїди в дозах, що перекривають один одного, протягом трьох-шести місяців для запобігання подальшим епізодам (наприклад, преднізолон 20-30 мг/добу в перший місяць, 10-20 мг/добу в другий та третій місяці).

Незалежно від кількості та тяжкості загострень після початку лікування серед пацієнтів з NMOSD, випадки загострень принаймні після шести місяців коректного застосування конкретного лікування вказують на те, що активність захворювання все ще зберігається, і виправдовує зміну схеми терапії для балансування ризику та ефекту.

Хоча існує консенсус щодо того, що пацієнти з NMOSD повинні отримувати довгострокову імуномодулюючу терапію, найкращий вибір лікування для кожної людини залишається невизначеним. Жодних порівнянь між цими препаратами в прямому дослідженні не проводилося, а терміни «субоптимальна відповідь на лікування», «погана відповідь» і «невдача лікування» чітко не визначені. На основі досвіду клінічної практики, якщо рецидив підтверджено під час проведення імуномодулюючої терапії, лікування проводиться з правильним використанням і дозуванням (Mealy et al., 2014; Kim et al., 2017), цих пацієнтів слід перевести на препарат із іншим механізмом дії через стійкість активності захворювання. Розробка ефективних терапевтичних протоколів для пацієнтів з NMOSD, резистентних до імуномодулюючих препаратів, все ще необхідна.

Пацієнти з NMOSD, які отримують лікування RTX і мають загострення через 1–5 місяців, вважаються такими, що отримують «неоптимальне лікування».

Якщо діагноз NMOSD підтверджено та обрано RTX, це лікування слід починати відразу після терапії загострення ВВІГ або плазмаферезом та пероральними стероїдами, яке слід підтримувати протягом щонайменше 1 місяця (Ciron et al., 2018), а потім зменшувати дозу. Було описано різні стратегії для оцінки довгострокового менеджменту RTX (Collongues et al., 2019; Ciron et al., 2018; Kim et al., 2019). В загальному, клінічна відповідь на RTX у пацієнтів з NMOSD залежить від ступеня виснаження В-клітин незалежно від дози RTX (Kim et al., 2019) Ступінь і тривалість виснаження В-клітин при лікуванні RTX є змінна (Cohen et al., 2017).

Перша стратегія полягає в повторенні інфузій RTX кожні шість місяців без якогось параклінічного моніторингу його ефектів (Collongues et al., 2019; Ciron et al., 2018; Kim et al., 2019). Враховуючи, що повний ефект RTX відкладається принаймні на один місяць після інфузії, пацієнти з NMOSD, які мають

загострення після цього періоду (від 1 до 5 місяців), вважаються такими, що мають «неоптимальну відповідь на лікування». Іншою стратегією є моніторинг клітин CD19+ під час подальшого спостереження. Клітини CD19+ у крові, як було показано, забезпечують добру оцінку загальної кількості циркулюючих В-клітин, і деякі неврологи припускають повторні інфузії RTX, коли кількість клітин CD19+ перевищує $0,01 \times 10^9/\text{л}$ (Collongues et al., 2019; Kim et al., 2019; Pellkofer et al., 2011) або коли вони досягають більше 0,1% від загальної кількості лімфоцитів (Mealy et al., 2014). Інші дослідники запропонували стежити за клітинами CD27+ у периферичній крові з метою повторного лікування лише тоді, коли рівень клітин CD27+ перевищує 0,05% мононуклеарних лімфоїдних клітин (PBMC) (Collongues et al., 2019; Kim et al., 2011, 2019), оскільки ризик реактивації захворювання, здається, корелює з повторною появою В-клітинною пам'яттю (Collongues et al., 2019; Kim et al., 2019) Моніторинг інфузій RTX за титром антитіл до AQP4 пацієнтам з NMOSD з AQP4-IgG не рекомендується.

Хоча немає чіткого визначення «субоптимальної відповіді на лікування», якщо загострення підтверджується у цих пацієнтів під час прийому RTX, слід перейти на препарат з іншим механізмом дії, наприклад, на нові препарати (екулізумаб, сатралізумаб, інебілізумаб або тоцилізумаб) (Pittock et al., 2019; Cree et al., 2019; Yamamura et al., 2019; Ringelstein et al., 2015; Araki et al., 2014; Zhang et al., 2020; Lotan et al., 2019) або комбіноване лікування (наприклад, RTX плюс MMF). Однак доступні лише обмежені опубліковані дані, зокрема щодо останньої стратегії (Flanagan and Weinschenker, 2014). Хоча немає великого досвіду у використанні цих нових ліків в LATAM, показано, що вони безпечні та ефективні в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях (Pittock та ін., 2019; Cree та ін., 2019; Yamamura та ін., 2019). Однак необхідно бути обережним у прийнятті рішень щодо неефективності або неоптимальності лікування.

Тоцилізумаб можна застосовуватися пацієнтам з NMOSD, у яких немає відповіді до інших імуносупресантів у клінічній практиці.

Екулізумаб можна застосовувати пацієнтам з NMOSD, у яких немає відповіді до інших імунодепресантів у клінічній практиці.

Інебілізумаб можна застосовувати пацієнтам з NMOSD, у яких немає відповіді до інших імунодепресантів у клінічній практиці.

Сатралізумаб можна застосовувати пацієнтам з NMOSD, у яких немає відповіді до інших імунодепресантів у клінічній практиці.

Існує розрив у майже 100 років для досягнення розуміння патофізіології NMOSD. Тому нові терапевтичні підходи з різними механізмами дії та способами введення виявилися ефективними для лікування пацієнтів з NMOSD.

Було показано, що тоцилізумаб (анти-IL-6R) значно знижує ризик нових загострень у порівнянні з AZA (Zhang et al., 2020). Нещодавно виявлено також що ефективність підшкірного введення тоцилізумабу подібна до ефективності внутрішньовенного введення препарату (Lotan et al., 2019). Як зазначалося раніше, моноклональні антитіла, такі як екулізумаб (анти-білок комплексу C5) (Pittock et al., 2019), інебілізумаб (анти-CD19+) (Cree et al., 2019) і сатралізумаб (анти-IL6R) (Yamamura et al., 2019; Seze et al., 2020) значно зменшують ризик

нових загострень порівняно з плацебо (особливо у AQP4+ab пацієнтів) з клінічною стабілізацією або покращенням у більшості з них. Крім того, всі ці препарати продемонстрували хороші профілі безпеки та переносимості з обмеженою частотою побічних ефектів. В даний час першим затвердженим препаратом став екулізумаб для NMOSD. Ймовірно, будуть і інші методи лікування NMOSD, затверджені найближчим часом. Варіанти лікування імунодепресантами пацієнтів з NMOSD зведені в таблицю 3.

Для серйозних клінічних симптомів, що призводять до інвалідності або загострень, що загрожують життю (висока активність захворювання), циклофосфамід або мітоксантрон можуть використовувати як індукційну терапію з подальшим підтримуючим протоколом при неефективності RTX або коли RTX недоступний.

RTX не є ефективним для всіх пацієнтів з NMOSD і, отже, слід розглянути інші варіанти лікування, включаючи циклофосфамід і мітоксантрон (Palace et al., 2012; Trebst et al., 2014; Sellner et al., 2010; Collongues et al., 2019; Kimbrough et al., 2012).

Було показано, що мітоксантрон значно знижує частоту загострень у пацієнтів з NMOSD (Kim et al., 2015). Однак через свої побічні ефекти, зокрема кардіотоксичність і мієлотоксичність, а також тому, що інші доступні терапевтичні альтернативи з меншою кількістю побічних ефектів є доступними, його використання слід розглядати дуже критично (Palace et al., 2012; Trebst et al., 2014; Sellner et al., 2010; Collongues et al., 2019; Kimbrough et al., 2012; Weinstock-Guttman et al., 2006). Групи експертів з лікування NMOSD рекомендували лише циклофосфамід, коли інші методи імуносупресорного лікування не ефективні або недоступні (Palace et al., 2012; Trebst et al., 2014; Sellner et al., 2010; Kimbrough et al., 2012; Mok et al., 2008). Може бути застосована імуноабляція в дозі 2000 мг/добу протягом 4 днів або в дозі 600 мг/м² (Palace et al., 2012; Trebst et al., 2014; Sellner et al., 2010; Collongues et al., 2019; Mok et al., 2008).

***Коментар робочої групи:** за рекомендаціями Німецького товариства неврологів (Hemmer B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2023), імунотерапію слід продовжувати постійно, особливо при AQP4-IgG-позитивному NMOSD, беручи до уваги оцінку ризику та користі щодо ефективності та переносимості.*

Звичайна МРТ головного мозку у пацієнтів з NMOSD після початку специфічного лікування рекомендована принаймні раз на рік для виявлення поточної активності запального захворювання.

Для оцінки активності захворювання пацієнтам з NMOSD рекомендується проводити контрольну МРТ головного мозку один раз на рік, оскільки МРТ є більш чутливим щодо демієлінізуючих уражень, ніж клінічні прояви (Kim et al., 2016; Geraldes et al., 2018). Як спостерігалось в популяції LATAM (Carnero

Contentti et al., 2018), кілька досліджень показали, що аномалії T2-сигналів в мозку існують до 80% пацієнтів з NMOSD під час звернення або під час подальшого спостереження (Wingerchuk et al., 2007; Kim et al., 2015; Carnero Contentti et al., 2018; Matthews et al., 2013; Gerales et al., 2018) Загалом ці ураження часто клінічно мовчазні (Wingerchuk et al., 2007), зазвичай не класичної овальної форми (тобто відмінні від тих, про які повідомляється при РС), і зазвичай їх не видно на T1-зважених зображеннях (Wingerchuk et al., 2007; Kim et al., 2015; Carnero Contentti et al., 2018; Matthews et al., 2013; Comi et al., 2017; Pittock et al., 2006). Чи є вогнища ураження головного мозку за даними МРТ предиктором майбутньої активності захворювання та інвалідності досі не з'ясовано. Останнім часом ознака центральної вени (CVS), при якій ураження РС розвиваються навколо малих вен, може вважатися специфічним маркером діагностики РС (Sati et al., 2016; Gaitán et al., 2020). Чутливість 68,1% і специфічність 82,9% для розрізнення РС від не РС за допомогою 35% порогу пропорції CVS (Sinnecker et al., 2019). Нещодавно дослідження класу III довело, що частка ураження серцево-судинної системи було значно вищою у пацієнтів з РС, ніж у пацієнтів з NMOSD, які не містять AQP4 (80% проти 32%, $p < 0,001$) (Cortese et al., 2018) Якщо понад 54% уражень на будь-якому скануванні виявляють CVS, тоді пацієнту можна поставити діагноз РС з точністю 94% (Cortese et al., 2018).

Щодо МРТ головного мозку через півроку після початку конкретного лікування, комісія не дійшла консенсусу щодо рекомендації, як діяти далі. Члени комісії прокоментували, що МРТ головного мозку не потрібна, якщо клінічні загострення в цей період відсутні, на відміну від РС. Однак майбутні дослідження та докази можуть змінити цю рекомендацію. Комісія також не дійшла консенсусу щодо необхідності щорічного МРТ спинного мозку (звичайного) після початку специфічного лікування для виявлення поточної активності захворювання. Комісія наголосила на відсутності користі від моніторингу клінічно мовчазних вогнищ ураження спинного мозку за даними МРТ у пацієнтів з NMOSD, що спостерігається при РС (Comi et al., 2017).

Рекомендації в особливих ситуаціях

Для пацієнтів з NMOSD, фенотип яких є невизначеним: чи це РС, чи NMOSD (синдром перекриття), рекомендується терапія RTX.

Якщо існує діагностична невизначеність між РС і NMOSD, особливо у пацієнтів з AQP4-IgG-серонегативним NMOSD, слід враховувати, що опубліковані експертні рекомендації стверджують, що відповідна NMOSD стратегія імуносупресивної терапії буде ефективною для обох захворювань (Weinshenker and Wingerchuk, 2017; Palace et al., 2012). Хоча RTX - це лікування не за показаннями як для РС, так і для NMOSD, вона показала ефективність у зниженні частоти загострень обох захворювань протягом різної тривалості спостереження.

Рекомендовано раннє лікування IVMP (1 г щодня протягом 3–5 днів) у ситуаціях загострень під час вагітності (залежно від тяжкості).

У жінок NMOSD є досить активними під час вагітності: вони мають вищий ризик загострень під час перших 3 місяців (Nour et al., 2016; Fragoso et al., 2013;

Klawiter et al., 2017; Shimizu et al., 2016; Huang et al., 2017) та 6 місяців (Kim et al., 2012) після пологів порівняно з періодом до вагітності. Крім того, вони можуть мати наслідки після вагітності, особливо якщо вони серопозитивні до AQP4 (Shimizu et al., 2016; Delgado-García et al., 2018). Тим не менш, вища частота викиднів і прееклампсії все ще викликає суперечки (Nour et al., 2016; Delgado-García et al., 2018; Salvador et al., 2019). Під час вагітності необхідний індивідуалізований підхід до лікування, тому що немає керівництва щодо лікування, яке базується на даних контрольованих клінічних досліджень для цієї ситуації. Рекомендуємо лікування загострень NMOSD під час вагітності або годування груддю, що складається з IVMP 1 г на день протягом 3-5 днів (матері слід почекати 1-4 години перед тим як вони знову будуть годувати грудьми). Крім того, прийом пероральних стероїдів можна продовжувати під час вагітності при NMOSD (Shosha et al., 2017; Borisow et al., E. Carnero Contentti, et al. Multiple Sclerosis and Related Disorders 45 (2020); Mao-Draayer et al., 2020) як правило, у найменшій можливій дозі (менше 20 мг/добу), використовуючи стероїди, які не проникають через плаценту. У кількох дослідженнях IVMP (короткострокове лікування) застосовували під час вагітності без явних ускладнень, що впливало на плід, за винятком низької ваги при народженні (Nour et al., 2016; Frago et al., 2013; Klawiter et al., 2017; Shimizu et al., 2016; Huang et al., 2017; Kim et al., 2012; Delgado-García et al., 2018; Salvador et al., 2019; Shosha et al., 2017; Borisow et al., 2018; Mao-Draayer et al., 2020).

Слід розглянути можливість раннього застосування плазмаферезу у ситуаціях загострення під час вагітності (залежно від тяжкості).

Плазмаферез можна використовувати під час вагітності для лікування загострень NMOSD, особливо для жінок, які не реагують на кортикостероїди (Jacob et al., 2008; Gao et al., 2019; Bedi et al., 2011; Kim et al., 2019; Shaygannejad et al., 2019; Marcinnò et al., 2018; Perumal et al., 2015). Плазмаферез та імуноадсорбція здаються відносно безпечними під час вагітності та можуть використовуватися після оцінки співвідношення ризик-користь (Shosha et al., 2017; Borisow et al., 2018; Mao-Draayer et al., 2020). З іншого боку, місячний прийом внутрішньовенних імуноглобулінів є відносно безпечним варіантом при необхідності (наприклад, у випадках протипоказань для IVMP або плазмаферез), але існує дуже мало доказів ефективності (Shosha et al., 2017; Borisow et al., 2018; Mao-Draayer et al., 2020).

Імуносупресивну терапію AZA або RTX під час вагітності слід продовжувати, якщо у пацієнта були загострення NMOSD протягом останніх 3 років.

Враховуючи, що деякі дослідження показали, що жінки з NMOSD з більш активним перебігом хвороби можуть мати більше ускладнень, рекомендована імуносупресивна терапія (Nour et al., 2016; Shosha et al., 2017; Borisow et al., 2018; Mao-Draayer et al., 2020).

На підставі експертної думки, лікування AZA та RTX слід продовжувати у пацієнтів з NMOSD з активною формою захворювання (тобто тих, хто має часті і інвалідизуючі загострення) під час вагітності та після пологів після ретельної оцінки ризику та користі (Shosha et al., 2017; Borisow et al., 2018; Mao-Draayer et

al., 2020). При застосуванні RTX зачаття відразу після останньої інфузії може бути прийнятним. Повторне лікування слід вводити, якщо вагітність не підтверджується протягом шести місяців і повторне дозування - якщо під час вагітності виникають серйозні загострення (Mao-Draayer et al., 2020). Для AZA - продовжувати дозу 2,5 мг/кг/день або в поєднанні з низькими дозами пероральних стероїдів, що здається безпечним і розумним, якщо існує активність захворювання (Shosha et al., 2017).

Було зареєстровано понад 2000 випадків використання AZA під час вагітності (Shosha et al., 2017; Borisow et al., 2018; Mao-Draayer et al., 2020). Незважаючи на зниження частоти передчасних пологів, низької ваги при народженні, були повідомлені випадки дефектів серцевої перегородки - ці дефекти могли бути наслідком основних захворювань у матері, які могли призвести до прийому AZA (Shosha et al., 2017; Borisow et al., 2018; Mao-Draayer et al., 2020).

Лікування RTX протягом першого триместру вивчалось у матерів з різними захворюваннями (переважно неходжкінська лімфома та ревматоїдний артрит). У цій популяції викидні, вроджені вади розвитку та передчасні пологи спостерігалися частіше, ніж у загальній популяції (Shosha et al., 2017; Borisow et al., 2018; Mao-Draayer et al., 2020). Це відкриття також може бути пов'язане з основними захворюваннями у матерів (Shosha et al., 2017; Борисов та ін., 2018; Mao-Draayer та ін., 2020). Однак у систематичному огляді, який оцінював вагітних жінок під впливом RTX протягом шести місяців після зачаття або під час вагітності (Shosha et al., 2017; Borisow et al., 2018; Mao-Draayer et al., 2020) без підвищеного ризику виявлення вроджених дефектів, існувала ймовірність того, що у плода відбулося виснаження В-клітин. У французькому консенсусі щодо використання RTX було рекомендовано ефективні методи контрацепції під час і протягом шести місяців після лікування RTX (Ciron et al., 2018).

Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (2021)

Довгострокове інтермітуюче внутрішньовенне введення імуноглобулінів для профілактики загострень

Повідомлялося, що в серії випадків внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВІГ) ефективні для зниження частоти загострень NMOSD і для зменшення інвалідності. Магранер та ін. повідомили про вісім пацієнтів з NMOSD (25% AQP4-IgG-серопозитивних), які отримували ВВІГ (0,7 г/кг/день протягом 3 днів, 4–21 інфузії на пацієнта) впродовж в середньому 19 місяців лікування. Середній ARR значно знизився з 1,8 до 0,0006, а оцінка EDSS значно знизилася з 3,3 до 2,6 [127]. Viswanathan та ін. вивчали відповідь шести пацієнтів з NMOSD (чотири з AQP4-IgG-серопозитивними та два з невідомим статусом антитіл) на ВВІГ (0,4 г/кг/день протягом 5 днів, потім 0,4–1,0 г/кг/день кожні 2–3 місяці) з середньою тривалістю лікування 4 роки. Медіана ARR суттєво знизилася з 0,75 до 0,15, тоді як середня оцінка EDSS залишалася стабільною на рівні 6,5, а у половини пацієнтів не було загострень під час останнього спостереження [128]. ВВІГ, ймовірно, є безпечним засобом для запобігання загострень NMOSD, але

ефективність має бути підтверджена в контрольованих дослідженнях. Його можна розглядати у пацієнтів з NMOSD з повторними інфекціями на фоні імуносупресивної терапії.

Лікування AQP4-IgG-серонегативних пацієнтів з NMOSD

Діагностика NMOSD, які відповідають діагностичним критеріям 2015 року для AQP4-IgG серонегативних пацієнтів з NMOSD, вимагає обережності. Повинен бути серонегативний статус AQP4-IgG, підтверджений за допомогою клітинних аналізів, в ідеалі виконаних принаймні два-три рази протягом 6–9 місяців [2,129], а ті, хто є AQP4-IgG-серонегативними, повинні пройти аналіз на наявність антитіл до MOG за допомогою клітинних аналізів (в ідеалі живих клітин) для пошуку MOGAD. Пацієнти, які є серонегативними як за AQP4-IgG, так і за MOG-IgG (подвійний серонегативний NMOSD), викликають труднощі з лікуванням, оскільки останні рандомізовані плацебо-контрольовані клінічні дослідження екулізумабу, інебулізумабу та сатралізумабу або не включали таких пацієнтів (екулізумаб), або були невдалими, щоб надати докази того, що нові препарати ефективні для профілактики загострень (інебулізумаб і сатралізумаб) у цих подвійних серонегативних пацієнтів. Іспанська дослідницька група ОНМ повідомила, що подвійно серонегативні та AQP4-IgG-серопозитивні пацієнти з NMOSD мали подібний клінічний результат, тоді як серопозитивні щодо MOG мали кращий прогноз [130]. У дослідженні 67 пацієнтів французькі дослідники помітили, що MMF як терапія першої лінії була ефективною для запобігання загострень і стабілізації стану/зменшення інвалідності у пацієнтів з NMOSD (на основі діагностичних критеріїв 2015 року) незалежно від того, чи були вони AQP4-IgG серопозитивними, MOG серопозитивними або подвійно серонегативними [79]. Нещодавнє багатоцентрове ретроспективне дослідження 245 пацієнтів з NMOSD показало, що RTX і MMF були однаково ефективні у AQP4-IgG-серопозитивних і подвійно серонегативних пацієнтів з NMOSD [78].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805–815.
2. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485–1489.
3. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation* 2013;10:8.
4. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107–1114.
5. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106–2112.
6. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202:473–477.
7. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2012;11:535–544.
8. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology* 2011;76:1589–1595.
9. Cabre P. Migration and multiple sclerosis: the French West Indies experience. *J Neurol Sci* 2007;262:117–121.
10. Cabrera-Gomez JA, Kurtzke JF, Gonzalez-Quevedo A, Lara-Rodriguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol* 2009;256:35–44.
11. Kuroiwa Y, Shibasaki H. Epidemiologic and clinical studies of multiple sclerosis in Japan. *Neurology* 1976;26:8–10.
12. Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol* 2013;23:661–683.
13. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* 2012;78:665–671.
14. Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology* 2013;80:2210–2216.
15. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al. Treatment of neuromyelitis optica: review and recommendations. *Mult Scler Relat Disord* 2012;1:180–187.
16. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2012;69:239–245.
17. 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;18:113–115.

18. Papeix C, Vidal JS, de Seze J, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;13:256–259.
19. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, et al. NMO-IgG pre-dicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008;70:2197–2200.
20. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006;59: 566–569.
21. Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1360–1364.
22. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;65:1479–1482.
23. Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, et al. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2010;68:757–761.
24. Kremer L, Mealy M, Jacob A, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler* 2014;20:843–847.
25. Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D, et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler* 2005; 11:617–621.
26. Vernant JC, Cabre P, Smadja D, et al. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome. *Neurology* 1997;48:58–64.
27. Kim W, Kim SH, Lee SH, Li XF, Kim HJ. Brain abnormalities as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2011;17:1107–1112.
28. Magana SM, Matiello M, Pittock SJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2009;72:712–717.
29. Kim SM, Go MJ, Sung JJ, Park KS, Lee KW. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch Neurol* 2012;69: 1026–1031.
30. Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology* 2011;76:1229–1237.
31. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007;68: 603–605.
32. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol* 2015;72:81–87.
33. Kim W, Park MS, Lee SH, et al. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Mult Scler* 2010; 16:1229–1236.
34. Huh SY, Min JH, Kim W, et al. The usefulness of brain MRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 2014;20:695–704.
35. Bourre B, Zephir H, Ongagna JC, et al. Long-term follow-up of acute partial transverse myelitis. *Arch Neurol* 2012; 69:357–362.

36. Scott TF, Kassab SL, Pittock SJ. Neuromyelitis optica IgG status in acute partial transverse myelitis. *Arch Neurol* 2006;63:1398–1400.
37. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J. Neuroinflammation* 2012;9:14.
38. Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology* 2013;80:1330–1337.
39. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006;63:390–396.
40. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006;63:964–968.
41. Nakamura M, Misu T, Fujihara K, et al. Occurrence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009;15:695–700.
42. Magana SM, Pittock SJ, Lennon VA, Keegan BM, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica IgG serostatus in fulminant central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Arch Neurol* 2009; 66:964–966.
43. Kim JE, Kim SM, Ahn SW, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *J Neurol Sci* 2011;302:43–48.
44. Waters P, Pittock SJ, Bennett JL, Jarius S, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol* 2014;5;290–303.
45. Pittock SJ, Lennon VA, Bakshi N, et al. Seroprevalence of aquaporin-4-IgG in a northern California population representative cohort of multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2014;71:1433–1436.
46. Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudon P, et al. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology* 2013; 80:2194–2200.
47. Kitley J, Woodhall M, Waters P, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012;79:1273–1277.
48. Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol* 2014;71:276–283.
49. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014;82:474–481.
50. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008;131:3072–3080.
51. Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology* 2013;81:1197–1204.

52. McKeon A, Pittock SJ, Lennon VA. CSF complements serum for evaluating paraneoplastic antibodies and NMO-IgG. *Neurology* 2011;76:1108–1110.
53. Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci* 2011;306:82–90.
54. Collongues N, Marignier R, Zephir H, et al. Long-term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset. *Neurology* 2010;75:1084–1088.
55. Banwell B, Tenembaum S, Lennon VA, et al. Neuromyelitis optica–IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology* 2008;70:344–352.
56. McKeon A, Lennon VA, Lotze T, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology* 2008;71:93–100.
57. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013;19:1261–1267.
58. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler* 2012;18:5–10.
59. Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BF, Fujihara K, Itoyama Y, Misu T. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol* 2014;24:83–97.
60. Popescu BFG, Guo Y, Jentoft ME, et al. Diagnostic utility of aquaporin-4 in the analysis of active demyelinating lesions. *Neurology* 2015;84:148–158.

Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice

Abboud, H, Petrak, A, Mealy, M, et al., 2016. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult. Scler.* 22, 185–192.

Alvarenga, MP, Schimidt, S, Alvarenga, RP, 2017. Epidemiology of neuromyelitis optica in Latin America. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 3 (3), 2055217317730098.

Amaral, JM, Talim, N, Kleinpaul, R, Lana-Peixoto, MA, Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2020. Optic neuritis at disease onset predicts poor visual outcome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 41, 102045.

Araki, M, Matsuoka, T, Miyamoto, K, et al., 2014. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology* 82, 1302–1306.

Asseger, S, Schmidt, F, Chien, C, et al., 2018. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 4 (3), 2055217318796684.

Banerjee, A, Ng, J, Coleman, J, Ospina, JP, et al., 2019. Outcomes from acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorder correlate with severity of attack, age and delay to treatment. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 28, 60–63 Feb.

Bedi, GS, Brown, AD, Delgado, SR, et al., 2011. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult. Scler.* 17, 1225–1230.

Beekman, J, Keisler, A, Pedraza, O, et al., 2019. Neuromyelitis optica spectrum disorder: patient experience and quality of life. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 6 (4), e580.

Bell, BG, Spencer, R, Avery, AJ, Campbell, SM, 2014. Tools for measuring patient safety in primary care settings using the RAND/UCLA appropriateness method. *BMC Fam. Pract.* 15, 110.

Bennett, JL, de Seze, J, Lana-Peixoto, M, et al., 2015. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: seeing differences through optical coherence tomography. *Mult. Scler.* 21 (6), 678–688 May;

Bergamaschi, R, Tonietti, S, Franciotta, D, et al., 2004. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult. Scler.* 10, 2–4.

Bichuetti, DB, Lobato de Oliveira, EM, Oliveira, DM, et al., 2010. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch. Neurol.* 67, 1131–1136.

Bichuetti, DB, Perin, MMM, Souza, NA, Oliveira, EML, 2019. Treating neuromyelitis optica with azathioprine: 20-year clinical practice. *Mult. Scler.* 25 (8), 1150–1161 Jul.

Birnbaum, J, Atri, NM, Baer, AN, et al., 2017. Relationship between neuromyelitis optica spectrum disorder and Sjögren's syndrome: central nervous system extraglandular disease or unrelated, co-occurring autoimmunity? *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 69 (7), 1069–1075. <https://doi.org/10.1002/acr.23107>. Jul.

Bonnan, M, Cabre, P., 2012. Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Mult. Scler. Int.* 2012, 787630.

Bonnan, M, Valentino, R, Debeugny, S, Merle, H, Ferge, JL, Mehdaoui, H, et al., 2018. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 89 (4), 346–351.

Borisow, N, Hellwig, K, Paul, F, 2018. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: relapse-preventive measures and personalized treatment strategies. *EPMA J.* 9 (3), 249–256 Aug 10.

Bursztyn, LLCD, De Lott, LB, Petrou, M, Cornblath, WT, 2019. Sensitivity of orbital magnetic resonance imaging in acute demyelinating optic neuritis. *Can. J. Ophthalmol.* 54 (2), 242–246 Apr.

Carnero Contentti, E, Daccach Marques, V, Soto de Castillo, I, et al., 2018. Short-segment transverse myelitis lesions in a cohort of Latin American patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Spinal Cord.* 56 (10), 949–954.

Carnero Contentti, E, Daccach Marques, V, Soto de Castillo, I, et al., 2018. Frequency of brain MRI abnormalities in neuromyelitis optica spectrum disorder at presentation: a cohort of Latin American patients. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 19, 73–78.

Carnero Contentti, E, Daccach Marques, V, Soto de Castillo, I, et al., 2020. Clinical features and prognosis of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders in a Latin American cohort. *J. Neurol.* 267 (5), 1260–1268.

Carnero Contentti, E, De Virgiliis, M, Hryb, JP, et al., 2019. Aquaporin-4 serostatus and visual outcomes in clinically isolated acute optic neuritis. *J. Neuroophthalmol.* 39 (2), 165–169 Jun;

Carnero Contentti, E, Giachello, S, Correale, J, 2020. Barriers to access and utilization of multiple sclerosis care services in a large cohort of Latin American patients [published online ahead of print, 2020 Jan 21]. *Mult. Scler* 1352458519898590.

Carnero Contentti, E, Leguizamón, F, Hryb, JP, Celso, J, Pace, JL, Ferrari, J, Knorre, E, Perassolo, MB, 2016 Oct; Oct. Neuromyelitis optica: association with paroxysmal painful tonic spasms. *Neurologia* 31 (8), 511–515.

Carnero Contentti, E, Marques, VD, Soto de Castillo, I, et al., 2019. Brain and spinal MRI features distinguishing MS from different AQP4 antibody serostatus NMOSD at disease onset in a cohort of Latin American patients. *Mult. Scler* May 241352458519849517.

Carnero Contentti, E, Sotode Castillo, I, Daccach Marques, V, et al., 2018. Application of the 2015 diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders in a cohort of Latin American patients. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 20, 109–114.

Chen, H, Qiu, W, Zhang, Q, Wang, J, Shi, Z, Liu, J, et al., 2017. Comparisons of the efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil and azathioprine as treatments for neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur. J. Neurol.* 24, 219–226.

Ciccarelli, O, Cohen, JA, Reingold, SC, Weinshenker, BG, International Conference on Spinal Cord Involvement and Imaging in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum

Disorders, 2019. Spinal cord involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Lancet Neurol.* 18 (2), 185–197 Feb;

Ciron, J, Audoin, B, Bourre, B, et al., 2018. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Rev. Neurol. (Paris)* 174 (4), 255–264 Apr.

Cohen, M., Romero, G., Bas, J., et al., 2017. Monitoring CD27+ memory B-cells in neuromyelitis optica spectrum disorders patients treated with rituximab: results from a bicentric study. *J. Neurol. Sci.* 373, 335–338.

Collongues, N, Ayme-Dietrich, E, Monassier, L, de Seze, J, 2019. Pharmacotherapy for neuromyelitis optica spectrum disorders: current management and future options. *Drugs* 79 (2), 125–142 Feb.

Collongues, N, Brassat, D, Maillart, E, et al., 2016. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult. Scler.* 22, 955–959.

Comi, G., Radaelli, M., Soelberg Sorensen, P., 2017. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 389 (10076), 1347–1356.

Cortese, R, Magnollay, L, Tur, C, et al., 2018. Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD. *Neurology* 90 (14), e1183–e1190.

Costanzi, C, Matiello, M, Lucchinetti, CF, et al., 2011. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology* 77, 659–666.

Cree, BAC, Bennett, JL, Kim, HJ, et al., 2019. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet* 394 (10206), 1352–1363 Oct 12.

Cristiano, E, Rojas, JI, Alonso, R, et al., 2020. Consensus recommendations on the management of multiple sclerosis patients in Argentina. *J. Neurol. Sci.* 409, 116609 Feb 15.

Damato, V, Evoli, A, Iorio, R, 2016. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 73, 1342–1348.

Delgado-García, G, Méndez-Zurita, VA, Bayliss, L, Flores-Rivera, J, Fleury, A, 2019. Neurocysticercosis: mimics and chameleons. *Pract. Neurol.* 19 (2), 88–95.

Delgado-García, G., Chávez, Z., Rivas-Alonso, V., Corona, T., Flores-Rivera, J., 2018. Obstetric outcomes in a Mexican cohort of patients with AQP4-antibody seropositive neuromyelitis optica. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 25, 268–270.

Drulovic, J, Martinovic, V, Basuroski, ID, Mesaros, S, Mader, S, Weinshenker, B, Pekmezovic, T, 2019. Long-term outcome and prognosis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from Serbia. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 36, 101413 Nov.

Elsone, L, Kitley, J, Luppe, S, et al., 2014. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicenter retrospective observational study from the UK. *Mult. Scler.* 20, 1533–1540.

Flanagan, EP, Weinshenker, BG, Krecke, KN, Lennon, VA, Lucchinetti, CF, McKeon, A, et al., 2015. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol.* 72, 81–87.

Flanagan, EP, Weinshenker, BG., 2014. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 14 (9), 483 Sep.

Flanagan, EP., 2019. Neuromyelitis optica spectrum disorder and other non-multiple sclerosis central nervous system inflammatory diseases. *Continuum (Minneap Minn).* 25 (3), 815–844.

Fragoso, YD, Adoni, T, Bichuetti, DB, et al., 2013. Neuromyelitis optica and pregnancy. *J. Neurol.* 260, 2614–2619.

Fragoso, YD, Elso, FG, Carrá, A, 2017. Differential diagnosis of multiple sclerosis in Latin America. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 3 (3), 2055217317714279 Sep 25.

Fragoso, YD, Sousa, NAC, Alves-Leon, SV, et al., 2019. Clinical characteristics of 153 Brazilian patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). *Mult. Scler. Relat. Disord.* 27, 392–396.

Fryer, JP, Lennon, VA, Pittock, SJ, et al., 2014. AQP4 autoantibody assay performance in clinical laboratory service. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 1 (1), e11 May 22.

- Fujihara, K, Sato, DK, 2013. AQP4 antibody serostatus: is its luster being lost in the management and pathogenesis of NMO? *Neurology* 81, 1186–1188.
- Gaitán, MI, Yañez, P, Paday Formenti, ME, et al., 2020. SWAN-venule: an optimized MRI technique to detect the central vein sign in MS plaques. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 41 (3), 456–460.
- Gao, F, Chai, B, Gu, C, Wu, R, Dong, T, Yao, Y, Zhang, Y, 2019. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. *BMC Neurol.* 19 (1), 36 Mar 6;.
- Geraldes, R, Ciccarelli, O, Barkhof, F, et al., 2018. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics [published correction appears in *Nat Rev Neurol.* 2018 Mar 20;14 (4):213]. *Nat. Rev. Neurol.* 14 (4), 199–213.
- Ghezzi, A, Bergamaschi, R, Martinelli, V, et al., 2004. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J. Neurol.* 251 (1), 47–52 Jan.
- Gray, D.J., Ross, A.G., Li, Y.-S., McManus, D.P., 2011. Diagnosis and management of schistosomiasis. *BMJ* 342, d2651.
- Hamid, S.H., Elson, L., Mutch, K., et al., 2017. The impact of 2015 neuromyelitis optica spectrum disorders criteria on diagnostic rates. *Mult. Scler.* 23 (2), 228–233.
- Hamid, SHM, Whittam, D, Mutch, K, et al., 2017. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J. Neurol.* 264 (10), 2088–2094.
- Hor, JY, Asgari, N, Nakashima, I, et al., 2020. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder and its prevalence and incidence worldwide. *Front. Neurol* 11, 501.
- Hu, H, You, X, Ye, J, 2018. Short transverse myelitis in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 21, 78–83.
- Huang, Q, Wang, J, Zhou, Y, Yang, H, Wang, Z, Yan, Z, Long, Y, Yin, J, Feng, H, Li, C, Lu, Z, Hu, X, Qiu, W, 2018. Low-dose mycophenolate mofetil for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: a prospective multicenter study in South China. *Front. Immunol.* 9, 2066 Sep 11.
- Huang, W, Wang, L, Zhang, B, Zhou, L, Zhang, T, Quan, C, 2019. Effectiveness and tolerability of immunosuppressants and monoclonal antibodies in preventive treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and network metaanalysis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 35, 246–252 Oct;.
- Huang, Y, Wang, Y, Zhou, Y, et al., 2017. Pregnancy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study from South China. *J. Neurol. Sci.* 372, 152–156.
- Huh, SY, Kim, SH, Hyun, JW, et al., 2014. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 71, 1372–1378.
- Huh, SY, Kim, SH, Hyun, JW, Jeong, IH, Park, MS, Lee, SH, et al., 2017. Short segment myelitis as a first manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult. Scler.* 23, 413–419.
- Hyun, J.W., Jeong, I.H., Joung, A., et al., 2016. Evaluation of the 2015 diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 86, 1772–1779.
- Hyun, JW, Jang, H, Yu, J, Park, NY, Kim, SH, Huh, SY, Kim, W, Park, MS, Oh, J, Park, KD, Kim, HJ, 2020. Comparison of neuropathic pain in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *J. Clin. Neurol.* 16 (1), 124–130.
- Jacob, A, Matiello, M, Weinschenker, BG, et al., 2009. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch. Neurol.* 66, 1128–1133.
- Jacob, A, Weinschenker, BG, Violich, I, et al., 2008. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch. Neurol.* 65, 1443–1448.
- Jarius, S, Aboul-Enein, F, Waters, P, et al., 2008. Antibody to aquaporin-4 in the longterm course of neuromyelitis optica. *Brain* 131 (Pt 11), 3072–3080.
- Jarius, S, Franciotta, D, Paul, F, et al., 2010. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J. Neuroinflammation.* 7, 52.
- Jarius, S, Paul, F, Aktas, O, et al., 2018. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J. Neuroinflammation.* 15 (1), 134.

- Jarius, S, Paul, F, Franciotta, D, et al., 2011. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J. Neurol. Sci.* 306 (1-2), 82–90 Jul 15.
- Jarius, S, Ruprecht, K, Wildemann, B, et al., 2012. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J. Neuroinflammation.* 9, 14.
- Jarius, S, Wildemann, B, 2013. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol.* 23, 661–683.
- Jarius, S., et al., 2016. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, longterm course, association with AQP4-IgG, and origin. *J. Neuroinflammation.* 13, 279.
- Jeong, IH, Park, B, Kim, SH, Hyun, JW, Joo, J, Kim, HJ, 2016. Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Mult. Scler.* 22 (3), 329–339.
- Juryńczyk, M, Jacob, A, Fujihara, K, Palace, J, 2019. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations. *Pract Neurol* 19 (3), 187–195.
- Kawachi, I, Lassmann, H., 2017. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 88 (2), 137–145.
- Kim, HJ, Paul, F, Lana-Peixoto, MA, et al., 2015. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology* 84 (11), 1165–1173.
- Kim, S.H., Kim, W., Li, X.F., et al., 2011. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch. Neurol.* 68, 1412–1420.
- Kim, SH, Hyun, JW, Joung, A, Lee, SH, Kim, HJ, 2016. Occurrence of asymptomatic acute neuromyelitis optica spectrum disorder-typical brain lesions during an attack of optic neuritis or myelitis. *PLoS ONE* 11 (12), e0167783.
- Kim, SH, Hyun, JW, Joung, A, Park, EY, Joo, J, Kim, HJ, 2017. Predictors of response to first-line immunosuppressive therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult. Scler.* 23 (14), 1902–1908.
- Kim, SH, Hyun, JW, Kim, HJ, 2019. Individualized B cell-targeting therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurochem. Int.* 130, 104347 Nov;.
- Kim, SH, Jeong, IH, Hyun, JW, et al., 2015. Treatment outcomes with rituximab in 100 patients with neuromyelitis optica: influence of FCGR3A polymorphisms on the therapeutic response to rituximab. *JAMA Neurol.* 72, 989–995.
- Kim, SM, Kim, SJ, Lee, HJ, Kuroda, H, Palace, J, Fujihara, K, 2017. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 10 (7), 265–289.
- Kim, SM, Park, J, Kim, SH, et al., 2013. Factors associated with the time to next attack in neuromyelitis optica: accelerated failure time models with random effects. *PLoS ONE* 8 (12), e82325.
- Kim, SM, Waters, P, Vincent, A, et al., 2011. Cerebrospinal fluid/serum gradient of IgG is associated with disability at acute attacks of neuromyelitis optica. *J. Neurol.* 258, 2176–2180.
- Kim, W, Kim, SH, Nakashima, I, et al., 2012. Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 78, 1264–1267.
- Kim, YJ, Jung, SW, Kim, Y, et al., 2012. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: comparison of tissue-based and cell-based indirect immunofluorescence assays and ELISA. *J. Clin. Lab. Anal.* 26, 184–189.
- Kimbrough, DJ, Fujihara, K, Jacob, A, et al., 2012. Treatment of neuromyelitis optica: review and recommendations. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 1 (4), 180–187 Oct.
- Kitley, J, Leite, MI, 2012. Nakashima I et al Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 135, 1834–1849.
- Klawiter, EC, Bove, R, Elson, L, Alvarez, E, Borisow, N, Cortez, M, et al., 2017. High risk of postpartum relapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 89, 2238–2244.

Kleiter, I, Gahlen, A, Borisow, N, Fischer, K, Wernecke, KD, Hellwig, K, et al., 2018. Apheresis therapies for NMOSD attacks: a retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 5, e504.

Kleiter, I, Gahlen, A, Borisow, N, Fischer, K, Wernecke, KD, Wegner, B, et al., 2016. Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann. Neurol.* 79, 206–216.

Lana-Peixoto, MA, Pedrosa, D, Talim, N, Amaral, JMSS, Horta, A, Kleinpaul, R, 2018. Neuromyelitis optica spectrum disorder associated with dengue virus infection. *J. Neuroimmunol.* 318, 53–55 May 15.

Lana-Peixoto, MA, Talim, N., 2019. Neuromyelitis optica spectrum disorder and antiMOG syndromes. *Biomedicines* 7 (2).

Lennon, VA, Kryzer, TJ, Pittock, SJ, et al., 2005. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J. Exp. Med.* 202 (4), 473–477.

Lennon, VA, Wingerchuk, DM, Kryzer, TJ, et al., 2004. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364 (9451), 2106–2112.

Li, GH, Ning, ZJ, Liu, YM, Li, XH, 2017. Neurological manifestations of dengue infection. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 7, 449.

Lim, YM, Pyun, SY, Kang, BH, Kim, J, Kim, KK, 2013. Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult. Scler.* 19 (9), 1216–1218 Aug;.

Liu, J, Zhang, Q, Lian, Z, Chen, H, Shi, Z, Feng, H, Miao, X, Du, Q, Zhou, H, 2017. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica spectrum disorders: prevalence, clinical implications and treatment options. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 17, 99–102.

Lotan, I, Charlson, RW, Ryerson, LZ, Levy, M, Kister, I, 2019. Effectiveness of subcutaneous tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 39, 101920 Dec 30.

Magaña, SM, Keegan, BM, Weinshenker, BG, Erickson, BJ, Pittock, SJ, Lennon, VA, Rodriguez, M, Thomsen, K, Weigand, S, Mandrekar, J, Linbo, L, Lucchinetti, CF, 2011. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch. Neurol.* 68 (7), 870–878 Jul;.

Majed, Masoud, Fryer, James P., McKeon, Andrew, et al., 2016. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: guidance for physicians. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 3 (3), e231 Jun.

Mandler, RN, Ahmed, W, Dencoff, JE, 1998. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 51, 1219–1220.

Mao-Draayer, Y, Thiel, S, Mills, EA, Chitnis, T, Fabian, M, Katz Sand, I, Leite, MI, Jarius, S, Hellwig, K, 2020. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations. *Nat Rev Neurol* Feb 20.

Marcinnò, A, Marnetto, F, Valentino, P, et al., 2018. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 5 (6), e498.

Marignier, R, Bernard-Valnet, R, Giraudon, P, et al., 2013. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity dependent entity. *Neurology* 80, 2194–2200.

Mariotto, S, Ferrari, S, Monaco, S, et al., 2017. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated syndromes: a multicenter study. *J. Neurol.* 264, 2420–2430.

Matiello, M, Lennon, VA, Jacob, A, et al., 2008. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 70, 2197–2200.

Matthews, LA, Marasco, R, Jenkinson, M, et al., 2013. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology* 80, 1330–1337.

McCreary, M, Mealy, MA, Wingerchuk, DM, et al., 2018. Updated diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorder: similar outcomes of previously separate cohorts. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 4 (4), 2055217318815925 Dec 6.

McKinney, AM, Lohman, BD, Sarikaya, B, Benson, M, Lee, MS, Benson, MT, 2013. Accuracy of routine fat-suppressed FLAIR and diffusion-weighted images in detecting clinically evident acute optic neuritis. *Acta Radiol.* 54 (4), 455–461.

Mealy, MA, Kessler, RA, Rimler, Z, et al., 2018. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 5 (4), e468 Published 2018 Jun 7.

Mealy, MA, Wingerchuk, DM, Palace, J, et al., 2014. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol.* 71, 324–330.

Mok, CC, To, CH, Mak, A, Poon, WL, 2008. Immunoablative cyclophosphamide for refractory lupus-related neuromyelitis optica. *J. Rheumatol.* 35 (1), 172–174.

Montcuquet, A, Collongues, N, Papeix, C, Zephir, H, Audoin, B, Laplaud, D, et al., 2017. Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult. Scler.* 23 (10), 1377–1384.

Mutch, K, Methley, A, Moore, P, Jacob, A, 2014. Life on hold: the experience of living with neuromyelitis optica. *Disabil. Rehabil.* 36 (13), 1100–1107.

Nagaishi, A, Takagi, M, Umemura, A, et al., 2011. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 1360–1364.

Nakashima, I, Takahashi, T, Cree, BA, et al., 2011. Transient increases in anti-aquaporin-4 antibody titers following rituximab treatment in neuromyelitis optica, in association with elevated serum BAFF levels. *J. Clin. Neurosci.* 18 (7), 997–998.

Narayan, R, Simpson, A, Fritsche, K, et al., 2018. MOG antibody disease: a review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 25, 66–72.

Nikoo, Z, Badihian, S, Shaygannejad, V, Asgari, N, Ashtari, F, 2017. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J. Neurol.* 264, 2003–2009.

Nishimura, H, Enokida, H, Sakamoto, T, et al., 2018 Sep Sep. Immunoabsorption plasmapheresis treatment for the recurrent exacerbation of neuromyelitis optica spectrum disorder with a fluctuating anti-aquaporin-4 antibody level. *J. Artif. Organs* 21 (3), 378–382.

Nour, MM, Nakashima, I, Coutinho, E, et al., 2016. Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 86, 79–87.

Oertel, FC, Zimmermann, H, Paul, F, Brandt, AU, 2017. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica spectrum disorders: potential advantages for individualized monitoring of progression and therapy. *EPMA J.* 9 (1), 21–33.

Palace, J, Leite, MI, Jacob, A, 2012. A practical guide to the treatment of neuromyelitis optica. *Pract. Neurol.* 12 (4), 209–214 Aug.

Palace, J, Lin, DY, Zeng, D, et al., 2019. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain* 142, 1310–1323.

Papais-Alvarenga, RM, Carellos, SC, Alvarenga, MP, Holander, C, Bichara, RP, Thuler, LC, 2008. Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. *Arch. Ophthalmol.* 126 (1), 12–16 Jan.

Papais-Alvarenga, RM, Neri, VC, de Araújo, E, Araújo, ACR, et al., 2018. Lower frequency of antibodies to MOG in Brazilian patients with demyelinating diseases: an ethnicity influence? *Mult. Scler. Relat. Disord.* 25, 87–94.

Papais-Alvarenga, RM, Vasconcelos, CC, Carra, A, et al., 2015. Central nervous system idiopathic inflammatory demyelinating disorders in South Americans: a descriptive, multicenter, cross-sectional study. *PLoS ONE* 10 (7), e0127757 Jul 29.

Papais-Alvarenga, RM, Vasconcelos, CC, Carra, A, et al., 2015. Central nervous system idiopathic inflammatory demyelinating disorders in South Americans: a descriptive, multicenter, cross-sectional study. *PLoS ONE* 10 (7), e0127757.

Pellkofer, HL, Krumbholz, M, Berthele, A, et al., 2011. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* 76 (15), 1310–1315.

Perumal, J.S., Kister, I., Howard, J., Herbert, J., 2015. Disease exacerbation after rituximab induction in neuromyelitis optica. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2, e61.

Petzold, A, Wattjes, MP, Costello, F, et al., 2014. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol [published correction appears in *Nat Rev Neurol.* 2014 Aug;10(8):i]. *Nat Rev Neurol.* 10 (8), 447–458.

Pittock, SJ, Berthele, A, Fujihara, K, et al., 2019. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N. Engl. J. Med.* 381 (7), 614–625 Aug 15.

Pittock, SJ, Lennon, VA, de Seze, J, et al., 2008. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch. Neurol.* 65 (1), 78–83.

Pittock, SJ, Lennon, VA, Krecke, K, Wingerchuk, DM, Lucchinetti, CF, Weinshenker, BG, 2006. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch. Neurol.* 63, 390–396.

Prain, Kerri, Woodhall, Mark, Vincent, Angela, The Australian and New Zealand NMO Collaboration, Brilot, Fabienne, Waters, Patrick, Broadley, Simon A., et al., The Australian and New Zealand NMO Collaboration, 2019. AQP4 antibody assay sensitivity comparison in the era of the 2015 diagnostic criteria for NMOSD. *Front. Neurol.* 10, 1028.

Qiu, W, Kermodé, AG, Li, R, et al., 2015. Azathioprine plus corticosteroid treatment in Chinese patients with neuromyelitis optica. *J. Clin. Neurosci.* 22, 1178–1182.

Rand Corporation. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica: RAND; 2001. Development of Good Practice Guidelines. “Formal Consensus” Method. December 2010, updated March 2015. https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201803/good_practice_guidelines_fc_method.pdf.

Reindl, M, Schanda, K, Woodhall, M, et al., 2020. International multicenter examination of MOG antibody assays. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 7 (2) Feb 5.

Reindl, M, Waters, P., 2019. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat. Rev. Neurol.* 15, 89–102.

Ringelstein, M, Ayzenberg, I, Harmel, J, et al., 2015. Long-term therapy with interleukin 6 receptor blockade in highly active neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 72, 756–763.

Rivas-Alonso, V, Flores-Rivera, JDJ, Rito-García, Y, et al., 2018. Neuromyelitis optica (NMO IgG+) and genetic susceptibility, potential ethnic influences. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* 18 (1), 4–7 Jan 26;

Rivera, JF, Kurtzke, JF, Booth, VJ, Corona, T, 2008. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol.* 255, 710–715 2.

Salvador, NRS, Brito, MNG, Alvarenga, MP, Alvarenga, RMP, 2019. Neuromyelitis optica and pregnancy-puerperal cycle. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 34, 59–62 Sep.

Santori, G, Fontana, I, Valente, R, Ghirelli, R, Valente, U, 2008. Application of the RAND/UCLA appropriateness method to evaluate an information system for kidney/pancreas transplantation in adult recipients. *Transplant. Proc.* 40 (6), 2021–2023.

Sati, P, Oh, J, Constable, RT, et al., 2016. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat. Rev. Neurol.* 12 (12), 714–722.

Sato, DK, Callegaro, D, Lana-Peixoto, MA, et al., 2014b. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 82 (6), 474–481.

Sato, DK, Callegaro, D, Lana-Peixoto, MA, et al., 2014a. Seronegative neuromyelitis optica spectrum—the challenges on disease definition and pathogenesis. *Arq. Neuropsiquiatr.* 72 (6), 445–450.

Sellner, J, Boggild, M, Clanet, M, Hintzen, RQ, Illes, Z, Montalban, X, Du Pasquier, RA, Polman, CH, Sorensen, PS, Hemmer, B, 2010. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur. J. Neurol.* 17 (8), 1019–1032.

Seok, JM, Cho, EB, Lee, HL, et al., 2016. Clinical characteristics of disabling attacks at onset in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J. Neurol. Sci.* 368, 209–213 Sep 15.

Seze, Jerome De, Weinshenker, Brian G., Terada, Yusuke, 2020. Efficacy and safety of satralizumab for relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder: a pooled analysis from two phase 3 clinical trials. *Mult. Scler.* 37, 101592. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.11.067>. January 01.

Shaygannejad, V, Fayyazi, E, Badihian, S, et al., 2019. Long-term tolerability, safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective study. *J. Neurol.* 266 (3), 642–650.

Shi, Z, Du, Q, Chen, H, et al., 2019. Effects of immunotherapies and prognostic predictors in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective cohort study. *J. Neurol.* <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09649-7>. Nov 27[Epub ahead of print].

Shimizu, Y, Fujihara, K, Ohashi, T, Nakashima, I, Yokoyama, K, Ikeguch, R, et al., 2016. Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult. Scler.* 22, 1413–1420.

Shosha, E, Pittock, SJ, Flanagan, E, Weinshenker, BG, 2017. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: interactions and management. *Mult. Scler.* 23 (14), 1808–1817.

Silveira, F, Pappolla, A, Sánchez, F, et al., 2020. Brain magnetic resonance imaging features in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders patients with or without aquaporin-4 antibody in a Latin American population. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 42, 102049.

Sinnecker, T, Clarke, MA, Meier, D, et al., 2019. Evaluation of the central vein sign as a diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis [published online ahead of print, 2019 Aug 19]. *JAMA Neurol.* 76 (12). <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2478>.

Songthammawat, T, Srisupa-Olan, T, Siritho, S, et al., 2019. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous ivmp and PLEX. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 38, 101506 Nov 6.

Sotirchos, ES, Filippatou, A, Fitzgerald, KC, et al., 2019. Aquaporin-4 IgG seropositivity is associated with worse visual outcomes after optic neuritis than MOG-IgG seropositivity and multiple sclerosis, independent of macular ganglion cell layer thinning [published online ahead of print, 2019 Jul 31]. *Mult. Scler* 1352458519864928.

Soto de Castillo, I, Molina, O, Soto, A, et al., 2019. Neuromyelitis optica spectrum disorders: epidemiologic study in Venezuela. In: Presented at the 11th International NMO Roundtable Conference. Los Angeles.

Srikajon, J, Siritho, S, Ngamsombat, C, Prayoonwiwat, N, Chirapapaisan, N, Siriraj Neuroimmunology Research Group, 2018. Differences in clinical features between optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders and in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 4 (3), 2055217318791196 Aug 11;.

Stellmann, JP, Krumbholz, M, Friede, T, Gahlen, A, Borisow, N, Fischer, K, et al., 2017. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 88, 639–647.

Stiebel-Kalish, H, Hellmann, MA, Mimouni, M, et al., 2019. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 6 (4), e572 Published 2019 May 21.

Takahashi, T, Fujihara, K, Nakashima, I, et al., 2007. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 130, 1235–1243.

Thompson, AJ, Banwell, BL, Barkhof, F, et al., 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 17 (2), 162–173.

Torres, J, Pruitt, A, Balcer, L, et al., 2015. Analysis of the treatment of neuromyelitis optica. *J. Neurol. Sci.* 351, 31–35.

Trebst, C, Jarius, S, Berthele, A, Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS), et al., 2014. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J. Neurol.* 261 (1), 1–16.

von Glehn, F, Jarius, S, Penalva de Oliveira, AC, et al., 2012. Aquaporin-4 antibodies are not related to HTLV-1 associated myelopathy. *PLoS ONE* 7 (7), e39372.

- Watanabe, S, Misu, T, Miyazawa, I, Nakashima, I, Shiga, Y, Fujihara, K, et al., 2007. Lowdose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult. Scler.* 13 (8), 968–974.
- Waters, P, McKeon, A, Leite, M, et al., 2012. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* 78, 665–671.
- Waters, P, Woodhall, M, O'Connor, KC, et al., 2015. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2, e89.
- Waters, PJ, Pittock, SJ, Bennett, JL, Jarius, S, Weinshenker, BG, Wingerchuk, DM, 2014. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin. Exp. Neuroimmunol.* 5 (3), 290–303.
- Weinshenker, BG, O'Brien, PC, Petterson, TM, Noseworthy, JH, Lucchinetti, CF, Dodick, DW, et al., 1999. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann. Neurol.* 46 (6), 878–886.
- Weinshenker, BG, Wingerchuk, DM, Vukusic, S, et al., 2006. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann. Neurol.* 59, 566–569.
- Weinshenker, BG, Wingerchuk, DM., 2017. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin. Proc.* 92 (4), 663–679.
- Weinstock-Guttman, B, Ramanathan, M, Lincoff, N, Napoli, SQ, Sharma, J, Feichter, J, et al., 2006. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch. Neurol.* 63 (7), 957–963.
- Whittam, D, Wilson, M, Hamid, S, Keir, G, Bhojak, M, Jacob, A, 2017. What's new in neuromyelitis optica? A short review for the clinical neurologist. *J. Neurol.* 264 (11), 2330–2344.
- Wingerchuk, D, Lennon, V, Lucchinetti, C, et al., 2007. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 6, 805–815.
- Wingerchuk, D, Weinshenker, B, 2012. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult. Scler.* 18, 5–10.
- Wingerchuk, D.M., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., et al., 2007. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 68, 603–605.
- Wingerchuk, D.M., Weinshenker, B.G. Neuromyelitis optica:, 2003. clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 60, 848–853.
- Wingerchuk, DM, Banwell, B, Bennett, JL, International Panel for NMO Diagnosis, et al., 2015. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 85 (2), 177–189.
- Wingerchuk, DM, Hogancamp, WF, O'Brien, PC, et al., 1999. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53, 1107–1114.
- Wingerchuk, DM, Lennon, VA, Pittock, SJ, Lucchinetti, CF, Weinshenker, BG, 2006. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66 (10), 1485–1489.
- Yamamura, T, Kleiter, I, Fujihara, K, Palace, J, Greenberg, B, Zakrzewska-Pniewska, B, Patti, F, Tsai, CP, Saiz, A, Yamazaki, H, Kawata, Y, Wright, P, De Seze, J, 2019. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N. Engl. J. Med.* 381 (22), 2114–2124 Nov 28;.
- Yang, Y, Wang, CJ, Wang, BJ, Zeng, ZL, Guo, SG, 2018. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and lower dosages of rituximab among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J. Neurol. Sci.* 385, 192–197.
- Zamvil, SS, Slavin, AJ., 2015. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm* 2 (1), e62.
- Zatjirua, V, Butler, J, Carr, J, et al., 2011. Neuromyelitis optica and pulmonary tuberculosis: a case-control study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 15 (12), 1675–1680.
- Zephir, H, Bernard-Valnet, R, Lebrun, C, et al., 2015. Rituximab as first-line therapy in neuromyelitis optica: efficiency and tolerability. *J. Neurol.* 262, 2329–2335.
- Zhang, C, Zhang, M, Qiu, W, et al., 2020. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 19 (5), 391–401.

Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (2021)

1. Wingerchuk, D.M.; Lennon, V.A.; Lucchinetti, C.F.; Pittock, S.J.; Weinshenker, B.G. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007, 6, 805–815. [CrossRef]
2. Zekeridou, A.; Lennon, V.A. Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2015, 2, e110. [CrossRef]
3. Pittock, S.J.; Lucchinetti, C.F. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: A decade later. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016, 1366, 20–39. [CrossRef] [PubMed]
4. Wingerchuk, D.M.; Hogancamp, W.F.; O'Brien, P.C.; Weinshenker, B.G. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999, 53, 1107. [CrossRef]
5. Wingerchuk, D.M.; Banwell, B.; Bennett, J.L.; Cabre, P.; Carroll, W.; Chitnis, T.; de Seze, J.; Fujihara, K.; Greenberg, B.; Jacob, A.; et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015, 85, 177–189. [CrossRef] [PubMed]
6. Kim, H.J.; Paul, F.; Lana-Peixoto, M.A.; Tenembaum, S.; Asgari, N.; Palace, J.; Klawiter, E.C.; Sato, D.K.; de Seze, J.; Wuerfel, J.; et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: An international update. *Neurology* 2015, 84, 1165–1173. [CrossRef] [PubMed]
7. Chan, K.H.; Tse, C.T.; Chung, C.P.; Lee, R.L.C.; Kwan, J.S.C.; Ho, P.W.L.; Ho, J.W.M. Brain Involvement in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Arch. Neurol.* 2011, 68, 1432–1439. [CrossRef]
8. Lennon, V.A.; Wingerchuk, D.M.; Kryzer, T.J.; Pittock, S.J.; Lucchinetti, C.F.; Fujihara, K.; Nakashima, I.; Weinshenker, B.G. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004, 364, 2106–2112. [CrossRef]
9. Lennon, V.A.; Kryzer, T.J.; Pittock, S.J.; Verkman, A.S.; Hinson, S.R. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J. Exp. Med.* 2005, 202, 473–477. [CrossRef]
10. Jarius, S.; Paul, F.; Weinshenker, B.G.; Levy, M.; Kim, H.J.; Wildemann, B. Neuromyelitis Optica. *Nat. Rev. Disease Primers* 2020, 6, 85. [CrossRef]
11. Lucchinetti, C.F.; Mandler, R.N.; McGavern, D.; Bruck, W.; Gleich, G.; Ransohoff, R.M.; Trebst, C.; Weinshenker, B.; Wingerchuk, D.; Parisi, J.E.; et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002, 125, 1450–1461. [CrossRef]
12. Lucchinetti, C.F.; Guo, Y.; Popescu, B.F.G.; Fujihara, K.; Itoyama, Y.; Misu, T. The Pathology of an Autoimmune Astrocytopathy: Lessons Learned from Neuromyelitis Optica. *Brain Pathol.* 2014, 24, 83–97. [CrossRef] [PubMed]
13. Hinson, S.R.; Romero, M.F.; Popescu, B.F.G.; Lucchinetti, C.F.; Fryer, J.P.; Wolburg, H.; Fallier-Becker, P.; Noell, S.; Lennon, V.A. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109, 1245–1250. [CrossRef]
14. Popescu, B.; Lennon, V.A.; Parisi, J.E.; Howe, C.L.; Weigand, S.D.; Cabrera-Gomez, J.A.; Newell, K.; Mandler, R.N.; Pittock, S.J.; Weinshenker, B.G.; et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: Nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology* 2011, 76, 1229–1237. [CrossRef] [PubMed]
15. Misu, T.; Höftberger, R.; Fujihara, K.; Wimmer, I.; Takai, Y.; Nishiyama, S.; Nakashima, I.; Konno, H.; Bradl, M.; Garzuly, F.; et al. Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol.* 2013, 125, 815–827. [CrossRef]
16. Saadoun, S.; Waters, P.; Bell, B.A.; Vincent, A.; Verkman, A.S.; Papadopoulos, M.C. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain* 2010, 133, 349–361. [CrossRef]
17. Matiello, M.; Schaefer-Klein, J.; Sun, D.; Weinshenker, B.G. Aquaporin 4 Expression and Tissue Susceptibility to Neuromyelitis Optica. *JAMA Neurol.* 2013, 70, 1118–1125. [CrossRef]
18. Phuan, P.-W.; Ratelade, J.; Rossi, A.; Tradtrantip, L.; Verkman, A.S. Complement-dependent Cytotoxicity in Neuromyelitis Optica Requires Aquaporin-4 Protein Assembly in Orthogonal Arrays. *J. Biol. Chem.* 2012, 287, 13829–13839. [CrossRef] [PubMed]

19. Soltys, J.; Liu, Y.; Ritchie, A.; Wemlinger, S.; Schaller, K.; Schumann, H.; Owens, G.P.; Bennett, J.L. Membrane assembly of aquaporin-4 autoantibodies regulate classical complement activation in neuromyelitis optica. *J. Clin. Investig.* 2019, 129, 2000–2013. [CrossRef] *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 8638 22 of 27
20. Yao, X.; Verkman, A.S. Marked central nervous system pathology in CD59 knockout rats following passive transfer of Neuromyelitis optica immunoglobulin G. *Acta Neuropathol. Commun.* 2017, 5, 15. [CrossRef]
21. Yick, L.-W.; Ma, O.K.-F.; Ng, R.C.-L.; Kwan, J.S.-C.; Chan, K.-H. Aquaporin-4 Autoantibodies from Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients Induce Complement-Independent Immunopathologies in Mice. *Front. Immunol.* 2018, 9, 1438. [CrossRef] [PubMed]
22. Howe, C.L.; Kaptzan, T.; Magaña, S.M.; Ayers-Ringler, J.R.; LaFrance-Corey, R.G.; Lucchinetti, C.F. Neuromyelitis optica IgG stimulates an immunological response in rat astrocyte cultures. *Glia* 2014, 62, 692–708. [CrossRef] [PubMed]
23. Ulvestad, E.; Williams, K.; Vedeler, C.; Antel, J.; Nyland, H.; Mørk, S.; Matre, R. Reactive microglia in multiple sclerosis lesions have an increased expression of receptors for the Fc part of IgG. *J. Neurol. Sci.* 1994, 121, 125–131. [CrossRef]
24. Herwerth, M.; Kalluri, S.R.; Srivastava, R.; Kleele, T.; Kenet, S.; Illes, Z.; Merkler, D.; Bennett, J.L.; Misgeld, T.; Hemmer, B. In vivo imaging reveals rapid astrocyte depletion and axon damage in a model of neuromyelitis optica-related pathology. *Ann. Neurol.* 2016, 79, 794–805. [CrossRef]
25. Vincent, T.; Saikali, P.; Cayrol, R.; Roth, A.D.; Bar-Or, A.; Prat, A.; Antel, J.P. Functional consequences of neuromyelitis optica IgG astrocyte interactions on blood-brain barrier permeability and granulocyte recruitment. *J. Immunol.* 2008, 181, 5730–5737. [CrossRef]
26. Ratelade, J.; Asavapanumas, N.; Ritchie, A.M.; Wemlinger, S.; Bennett, J.L.; Verkman, A.S. Involvement of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in inflammatory demyelination in a mouse model of neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol.* 2013, 126, 699–709. [CrossRef] [PubMed]
27. Marignier, R.; Ruiz, A.; Cavagna, S.; Nicole, A.; Watrin, C.; Touret, M.; Parrot, S.; Malleret, G.; Peyron, C.; Benetollo, C.; et al. Neuromyelitis optica study model based on chronic infusion of autoantibodies in rat cerebrospinal fluid. *J. Neuroinflamm.* 2016, 13, 111. [CrossRef]
28. Takeshita, Y.; Obermeier, B.; Cotleur, A.C.; Spampinato, S.F.; Shimizu, F.; Yamamoto, E.; Sano, Y.; Kryzer, T.J.; Lennon, V.A.; Kanda, T.; et al. Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier in vitro. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2016, 4, e311. [CrossRef]
29. Banks, W. Blood-Brain Barrier Transport of Cytokines: A Mechanism for Neuropathology. *Curr. Pharm. Des.* 2005, 11, 973–984. [CrossRef]
30. Uzawa, A.; Mori, M.; Arai, K.; Sato, Y.; Hayakawa, S.; Masuda, S.; Taniguchi, J.; Kuwabara, S. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: Significance of interleukin-6. *Mult. Scler. J.* 2010, 16, 1443–1452. [CrossRef]
31. Hinson, S.R.; Roemer, S.F.; Lucchinetti, C.F.; Fryer, J.P.; Kryzer, T.J.; Chamberlain, J.L.; Howe, C.L.; Pittock, S.J.; Lennon, V.A. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J. Exp. Med.* 2008, 205, 2473–2481. [CrossRef]
32. Marignier, R.; Nicolle, A.; Watrin, C.; Touret, M.; Cavagna, S.; Varrin-Doyer, M.; Cavillon, G.; Rogemond, V.; Confavreux, C.; Honnorat, J.; et al. Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocyte injury. *Brain* 2010, 133, 2578–2591. [CrossRef]
33. Yick, L.-W.; Tang, C.-H.; Ma, O.K.-F.; Kwan, J.S.-C.; Chan, K.-H. Memantine ameliorates motor impairments and pathologies in a mouse model of neuromyelitis optica spectrum disorders. *J. Neuroinflamm.* 2020, 17, 236. [CrossRef] [PubMed]
34. Chihara, N.; Aranami, T.; Sato, W.; Miyazaki, Y.; Miyake, S.; Okamoto, T.; Ogawa, M.; Toda, T.; Yamamura, T. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011, 108, 3701–3706. [CrossRef]

35. Shimizu, F.; Sano, Y.; Takahashi, T.; Haruki, H.; Saito, K.; Koga, M.; Kanda, T. Sera from neuromyelitis optica patients disrupt the blood–brain barrier. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011, 83, 288–297. [CrossRef] [PubMed]
36. Shimizu, F.; Schaller, K.L.; Owens, G.P.; Cotleur, A.C.; Kellner, D.; Takeshita, Y.; Obermeier, B.; Kryzer, T.J.; Sano, Y.; Kanda, T.; et al. Glucose-regulated protein 78 autoantibody associates with blood-brain barrier disruption in neuromyelitis optica. *Sci. Transl. Med.* 2017, 9, eaai9111. [CrossRef]
37. Cobo-Calvo, A.; Ruiz, A.; Richard, C.; Blondel, S.; Cavagna, S.; Strazielle, N.; Ghersi-Egea, J.-F.; Giraudon, P.; Marignier, R. Purified IgG from aquaporin-4 neuromyelitis optica spectrum disorder patients alters blood-brain barrier permeability. *PLoS ONE* 2020, 15, e0238301. [CrossRef]
38. Bennett, J.L.; O'Connor, K.C.; Bar-Or, A.; Zamvil, S.S.; Hemmer, B.; Tedder, T.F.; von Büdingen, H.-C.; Stuve, O.; Yeaman, M.R.; Smith, T.; et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2015, 2, e104. [CrossRef] [PubMed]
39. Wilson, R.; Makuch, M.; Kienzler, A.-K.; Varley, J.; Taylor, J.; Woodhall, M.; Palace, J.; Leite, M.I.; Waters, P.; Irani, S.R. Conditiondependent generation of aquaporin-4 antibodies from circulating B cells in neuromyelitis optica. *Brain* 2018, 141, 1063–1074. [CrossRef]
40. Cotzomi, E.; Stathopoulos, P.; Lee, C.S.; Ritchie, A.M.; Soltys, J.N.; Delmotte, F.R.; Oe, T.; Sng, J.; Jiang, R.; Ma, A.K.; et al. Early B cell tolerance defects in neuromyelitis optica favour anti-AQP4 autoantibody production. *Brain* 2019, 142, 1598–1615. [CrossRef] [PubMed]
41. Quan, C.; Yu, H.; Qiao, J.; Xiao, B.; Zhao, G.; Wu, Z.; Li, Z.; Lu, C. Impaired regulatory function and enhanced intrathecal activation of B cells in neuromyelitis optica: Distinct from multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 2013, 19, 289–298. [CrossRef] *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 8638 23 of 27
42. Quan, C.; ZhangBao, J.; Lu, J.; Zhao, C.; Cai, T.; Wang, B.; Yu, H.; Qiao, J.; Lu, C. The immune balance between memory and regulatory B cells in NMO and the changes of the balance after methylprednisolone or rituximab therapy. *J. Neuroimmunol.* 2015, 282, 45–53. [CrossRef] [PubMed]
43. Mauri, C.; Menon, M. Human regulatory B cells in health and disease: Therapeutic potential. *J. Clin. Investig.* 2017, 127, 772–779. [CrossRef]
44. Varrin-Doyer, M.; Bs, C.M.S.; Schulze-Topphoff, U.; Nelson, P.A.; Stroud, R.M.; Cree, B.A.C.; Zamvil, S.S. Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a Th17 bias and recognize Clostridium ABC transporter. *Ann. Neurol.* 2012, 72, 53–64. [CrossRef]
45. Sagan, S.A.; Winger, R.C.; Cruz-Herranz, A.; Nelson, P.A.; Hagberg, S.; Miller, C.N.; Spencer, C.M.; Ho, P.P.; Bennett, J.L.; Levy, M.; et al. Tolerance checkpoint bypass permit emergence of pathogenic T cells to neuromyelitis optica autoantigen aquaporin-4. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2016, 113, 14781–14786. [CrossRef]
46. Crotty, S. T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. *Immunity* 2019, 50, 1132–1148. [CrossRef] [PubMed]
47. Nicolas, P.; Ruiz, A.; Cobo-Calvo, A.; Fiard, G.; Giraudon, P.; Vukusic, S.; Marignier, R. The Balance in T Follicular Helper Cell Subsets Is Altered in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients and Restored by Rituximab. *Front. Immunol.* 2019, 10, 2686. [CrossRef]
48. Kleiter, I.; Gahlen, A.; Borisow, N.; Fischer, K.; Wernecke, K.D.; Hellwig, K.; Pache, F.; Ruprecht, K.; Havla, J.; Kümpfel, T.; et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2018, 5, e504. [CrossRef] [PubMed]
49. Wingerchuk, D.M.; Pittock, S.J.; Lucchinetti, C.F.; Lennon, V.A.; Weinshenker, B.G. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007, 68, 603–605. [CrossRef]
50. Cabre, P.; Gonzalez-Quevedo, A.; Bonnan, M.; Saiz, A.; Olindo, S.; Graus, F.; Smadja, D.; Merle, H.; Thomas, L.; Cabrera-Gomez, J.A. Relapsing neuromyelitis optica: Long term history and clinical predictors of death. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009, 80, 1162–1164. [CrossRef] [PubMed]
51. Bonnan, M.; Valentino, R.; Debeugny, S.; Merle, H.; Fergé, J.-L.; Mehdaoui, H.; Cabre, P. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2018, 89, 346–351. [CrossRef]

52. Royston, M.; Kielhorn, A.; Weycker, D.; Shaff, M.; Houde, L.; Tanvir, I.; Bhattacharyya, S.; Levy, M. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Clinical Burden and Cost of Relapses and Disease-Related Care in US Clinical Practice. *Neurol. Ther.* 2021, 1–17. [CrossRef]
53. Schweingruber, N.; Reichardt, S.D.; Luhder, F.; Reichardt, H.M. Mechanisms of Glucocorticoids in the Control of Neuroinflammation. *J. Neuroendocrinol.* 2012, 24, 174–182. [CrossRef]
54. Nakamura, M.; Nakazawa, T.; Doi, H.; Hariya, T.; Omodaka, K.; Misu, T.; Takahashi, T.; Fujihara, K.; Nishida, K. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010, 248, 1777–1785. [CrossRef]
55. Stiebel-Kalish, H.; Hellmann, M.A.; Mimouni, M.; Paul, F.; Bialer, O.; Bach, M.; Lotan, I. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2019, 6, e572. [CrossRef]
56. Kleiter, I.; Gahlen, A.; Borisow, N.; Fischer, K.; Wernecke, K.-D.; Wegner, B.; Hellwig, K.; Pache, F.; Ruprecht, K.; Havla, J.; et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1153 treatment courses. *Ann. Neurol.* 2016, 79, 206–216. [CrossRef] [PubMed]
57. Weinshenker, B.G.; O'Brien, P.C.; Petterson, T.M.; Noseworthy, J.H.; Lucchinetti, C.F.; Dodick, D.W.; Pineda, A.A.; Stevens, L.N.; Rodriguez, M. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann. Neurol.* 1999, 46, 878–886. [CrossRef]
58. Reeves, H.M.; Winters, J.L. The mechanisms of action of plasma exchange. *Br. J. Haematol.* 2014, 164, 342–351. [CrossRef] [PubMed]
59. Watanabe, S.; Nakashima, I.; Misu, T.; Miyazawa, I.; Shiga, Y.; Fujihara, K.; Itoyama, Y. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult. Scler. J.* 2007, 13, 128–132. [CrossRef] [PubMed]
60. Lim, Y.-M.; Pyun, S.Y.; Kang, B.-H.; Kim, J.; Kim, K.-K. Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult. Scler. J.* 2013, 19, 1216–1218. [CrossRef]
61. Kim, S.-H.; Kim, W.; Huh, S.-Y.; Lee, K.Y.; Jung, I.J.; Kim, H.J. Clinical Efficacy of Plasmapheresis in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Effects on Circulating Anti-Aquaporin-4 Antibody Levels. *J. Clin. Neurol.* 2013, 9, 36–42. [CrossRef]
62. Morgan, S.M.; Zantek, N.; Carpenter, A.F. Therapeutic plasma exchange in neuromyelitis optica: A case series. *J. Clin. Apher.* 2014, 29, 171–177. [CrossRef] [PubMed]
63. Abboud, H.; Petrak, A.; Mealy, M.; Sasidharan, S.; Siddique, L.; Levy, M. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult. Scler. J.* 2016, 22, 185–192. [CrossRef] [PubMed]
64. Bonnan, M.; Valentino, R.; Olindo, S.; Mehdaoui, H.; Smadja, D.; Cabre, P. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult. Scler. J.* 2009, 15, 487–492. [CrossRef] [PubMed]
65. Merle, H.; Olindo, S.; Jeannin, S.; Valentino, R.; Mehdaoui, H.; Cabot, F.; Donnio, A.; Hage, R.; Richer, R.; Smadja, D.; et al. Treatment of Optic Neuritis by Plasma Exchange (Add-On) in Neuromyelitis Optica. *Arch. Ophthalmol.* 2012, 130, 858–862. [CrossRef] *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 8638 24 of 27
66. Song, W.; Qu, Y.; Huang, X. Plasma exchange: An effective add-on treatment of optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int. Ophthalmol.* 2019, 39, 2477–2483. [CrossRef] [PubMed]
67. Songthammawat, T.; Srisupa-Olan, T.; Siritho, S.; Kittisares, K.; Jitprapaikulsan, J.; Sathukitchai, C.; Prayoonwiwat, N. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: Intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous ivmp and PLEX. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020, 38, 101506. [CrossRef]

68. Yu, H.-H.; Qin, C.; Zhang, S.-Q.; Chen, B.; Ma, X.; Tao, R.; Chen, M.; Chu, Y.-H.; Bu, B.-T.; Tian, D.-S. Efficacy of plasma exchange in acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *J. Neuroimmunol.* 2021, 350, 577449. [CrossRef]
69. Trebst, C.; Jarius, S.; Berthele, A.; Paul, F.; Schippling, S.; Wildemann, B.; Borisow, N.; Kleiter, I.; Aktas, O.; Kümpfel, T. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J. Neurol.* 2014, 261, 1–16. [CrossRef]
70. Braun, N.; Risler, T. Immunoabsorption as a Tool for the Immunomodulation of the Humoral and Cellular Immune System in Autoimmune Disease. *Ther. Apher.* 1999, 3, 240–245. [CrossRef]
71. Lunemann, J.; Nimmerjahn, F.; Dalakas, M.C. Intravenous immunoglobulin in neurology—Mode of action and clinical efficacy. *Nat. Rev. Neurol.* 2015, 11, 80–89. [CrossRef]
72. Elson, L.; Panicker, J.; Mutch, K.; Boggild, M.; Appleton, R.; Jacob, A. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: Experience in 10 patients. *Mult. Scler. J.* 2014, 20, 501–504. [CrossRef] [PubMed]
73. Li, X.; Tian, D.-C.; Fan, M.; Xiu, Y.; Wang, X.; Li, T.; Jia, D.; Xu, W.; Song, T.; Shi, F.-D. Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020, 44, 102325. [CrossRef]
74. Ma, X.; Kermodé, A.G.; Hu, X.; Qiu, W. NMOSD acute attack: Understanding, treatment and innovative treatment prospect. *J. Neuroimmunol.* 2020, 348, 577387. [CrossRef] [PubMed]
75. Watanabe, S.; Misu, T.; Miyazawa, I.; Nakashima, I.; Shiga, Y.; Fujihara, K.; Itoyama, Y. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: A retrospective analysis. *Mult. Scler.* 2007, 13, 968–974. [CrossRef]
76. Costanzi, C.; Matiello, M.; Lucchinetti, C.F.; Weinshenker, B.G.; Pittock, S.J.; Mandrekar, J.; Thapa, P.; McKeon, A. Azathioprine: Tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology* 2011, 77, 659–666. [CrossRef] [PubMed]
77. Elson, L.; Kitley, J.; Luppe, S.; Lythgoe, D.; Mutch, K.; Jacob, S.; Brown, R.; Moss, K.; McNeill, B.; Goh, Y.Y.; et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: A multicenter retrospective observational study from the UK. *Mult. Scler.* 2014, 20, 1533–1540. [CrossRef] [PubMed]
78. Mealy, M.A.; Kim, S.H.; Schmidt, F.; López, R.; Jimenez Arango, J.A.; Paul, F.; Wingerchuk, D.M.; Greenberg, B.M.; Kim, H.J.; Levy, M. Aquaporin-4 serostatus does not predict response to immunotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult. Scler. J.* 2018, 24, 1737–1742. [CrossRef]
79. Montcuquet, A.; Collongues, N.; Papeix, C.; Zephir, H.; Audoin, B.; Laplaud, D.; Bourre, B.; Brochet, B.; Camdessanche, J.P.; Labauge, P.; et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult. Scler. J.* 2017, 23, 1377–1384. [CrossRef]
80. Tahara, M.; Oeda, T.; Okada, K.; Kiriya, T.; Ochi, K.; Maruyama, H.; Fukaura, H.; Nomura, K.; Shimizu, Y.; Mori, M.; et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020, 19, 298–306. [CrossRef]
81. Damato, V.; Evoli, A.; Iorio, R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2016, 73, 1342–1348. [CrossRef] [PubMed]
82. Zhang, C.; Zhang, M.; Qiu, W.; Ma, H.; Zhang, X.; Zhu, Z.; Yang, C.-S.; Jia, D.; Zhang, T.-X.; Yuan, M.; et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): An open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2020, 19, 391–401. [CrossRef]
83. Pittock, S.J.; Berthele, A.; Fujihara, K.; Kim, H.J.; Levy, M.; Palace, J.; Nakashima, I.; Terzi, M.; Totolyan, N.; Viswanathan, S.; et al. Eculizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 614–625. [CrossRef]

84. Cree, B.A.C.; Bennett, J.; Kim, H.J.; Weinshenker, B.G.; Pittock, S.J.; Wingerchuk, D.M.; Fujihara, K.; Paul, F.; Cutter, G.R.; Marignier, R.; et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N Momentum): A double-blind randomized placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet* 2019, 394, 1352–1363. [CrossRef]
85. Yamamura, T.; Kleiter, I.; Fujihara, K.; Palace, J.; Greenberg, B.; Zakrzewska-Pniewska, B.; Patti, F.; Tsai, C.-P.; Saiz, A.; Yamazaki, H.; et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2114–2124. [CrossRef]
86. Traboulsee, A.; Greenberg, B.M.; Bennett, J.L.; Szczechowski, L.; Fox, E.; Shkrobot, S.; Yamamura, T.; Terada, Y.; Kawata, Y.; Wright, P.; et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020, 19, 402–412. [CrossRef]
87. Mandler, R.N.; Ahmed, W.; Dencoff, J.E. Devic's neuromyelitis optica: A prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998, 51, 1219–1220. [CrossRef]
88. Mealy, M.A.; Wingerchuk, D.M.; Palace, J.; Greenberg, B.M.; Levy, M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: Multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol.* 2014, 71, 324–330. [CrossRef] [PubMed] *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 8638 25 of 27
89. Torres, J.; Pruitt, A.; Balcer, L.; Galetta, S.; Markowitz, C.; Dahodwala, N. Analysis of the treatment of neuromyelitis optica. *J. Neurol. Sci.* 2015, 351, 31–35. [CrossRef]
90. Nikoo, Z.; Badihian, S.; Shaygannejad, V.; Asgari, N.; Ashtari, F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: A randomized clinical trial. *J. Neurol.* 2017, 264, 2003–2009. [CrossRef] [PubMed]
91. Jacob, A.; Matiello, M.; Weinshenker, B.G.; Wingerchuk, D.M.; Lucchinetti, C.; Shuster, E.; Carter, J.; Keegan, B.M.; Kantarci, O.H.; Pittock, S.J. Treatment of Neuromyelitis Optica with Mycophenolate Mofetil. *Arch. Neurol.* 2009, 66, 1128–1133. [CrossRef] [PubMed]
92. Weinstock-Guttman, B.; Ramanathan, M.; Lincoff, N.; Napoli, S.Q.; Sharma, J.; Feichter, J.; Bakshi, R. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic's disease). *Arch. Neurol.* 2006, 63, 957–963. [CrossRef]
93. Kim, S.H.; Kim, W.; Park, M.S.; Sohn, E.H.; Li, X.F.; Kim, H.J. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch. Neurol.* 2011, 68, 473–479. [CrossRef]
94. Cabre, P.; Olindo, S.; Marignier, R.; Jeannin, S.; Merle, H.; Smadja, D. Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: Clinical and neuroradiological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2013, 84, 511–516. [CrossRef]
95. Stellmann, J.P.; Krumbholz, M.; Friede, T.; Gahlen, A.; Borisow, N.; Fischer, K.; Hellwig, K.; Pache, F.; Ruprecht, K.; Havla, J.; et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: Efficacy and predictors of response. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2017, 88, 639–647. [CrossRef]
96. Minagar, A.; Sheremata, W.A. Treatment of Devic's disease with methotrexate and prednisone. *Int. J. MS Care* 2000, 2, 39–43. [CrossRef]
97. Kitley, J.; Elson, L.; George, J.; Waters, P.; Woodhall, M.; Vincent, A.; Jacob, A.; Leite, M.I.; Palace, J. Methotrexate is an alternative to azathioprine with aquaporin-4 antibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2013, 84, 918–921. [CrossRef]
98. Ramanathan, R.S.; Malhotra, K.; Scott, T. Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate. *BMC Neurol.* 2014, 14, 51. [CrossRef] [PubMed]
99. Kageyama, T.; Komori, M.; Miyamoto, K.; Ozaki, A.; Suenaga, T.; Takahashi, R.; Kusunoki, S.; Matsumoto, S.; Kondo, T. Combination of cyclosporine A with corticosteroids is effective for the treatment of neuromyelitis optica. *J. Neurol.* 2013, 260, 627–634. [CrossRef] [PubMed]
100. Chen, B.; Wu, Q.; Ke, G.; Bu, G. Efficacy and safety of tacrolimus treatment for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Sci. Rep.* 2017, 7, 831. [CrossRef]

101. Bichuetti, D.B.; Oliveira, E.M.L.; de Castro Boulos, F.; Gabbai, A.A. Lack of response to pulse cyclophosphamide in neuromyelitis optica: Evaluation of 7 patients. *Arch. Neurol.* 2012, 69, 938–939. [CrossRef] [PubMed]
102. Collongues, N.; Brassat, D.; Maillart, E.; Labauge, P.; Ouallet, J.-C.; Carra-Dalliere, C.; Moreau, T.; Bourre, B.; Papeix, C.; Brochet, B.; et al. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult. Scler. J.* 2016, 22, 955–959. [CrossRef] [PubMed]
103. Cree, B.; Lamb, S.; Morgan, K.; Chen, A.; Waubant, E.; Genain, C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005, 64, 1270–1272. [CrossRef]
104. Jacob, A.; Weinshenker, B.G.; Violich, I.; McLinskey, N.; Krupp, L.; Fox, R.J.; Wingerchuk, D.M.; Boggild, M.; Constantinescu, C.S.; Miller, A.; et al. Treatment of Neuromyelitis Optica with Rituximab: Retrospective analysis of 25 patients. *Arch. Neurol.* 2008, 65, 1443–1448. [CrossRef]
105. Pellkofer, H.L.; Krumbholz, M.; Berthele, A.; Hemmer, B.; Gerdes, L.A.; Havla, J.; Bittner, R.; Canis, M.; Meinl, E.; Hohlfeld, R.; et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* 2011, 76, 1310–1315. [CrossRef]
106. Kim, S.-H.; Kim, W.; Li, X.F.; Jung, I.-J.; Kim, H.J. Repeated Treatment with Rituximab Based on the Assessment of Peripheral Circulating Memory B Cells in Patients With Relapsing Neuromyelitis Optica Over 2 Years. *Arch. Neurol.* 2011, 68, 1412–1420. [CrossRef] [PubMed]
107. Kim, S.-H.; Huh, S.-Y.; Lee, S.J.; Joung, A.; Kim, H.J. A 5-Year Follow-up of Rituximab Treatment in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol.* 2013, 70, 1110–1117. [CrossRef]
108. Zéphir, H.; Bernard-Valnet, R.; Lebrun-Frenay, C.; Outteryck, O.; Audoin, B.; Bourre, B.; Pittion, S.; Wiertlewski, S.; Ouallet, J.-C.; Neau, J.-P.; et al. Rituximab as first-line therapy in neuromyelitis optica: Efficiency and tolerability. *J. Neurol.* 2015, 262, 2329–2335. [CrossRef]
109. Radaelli, M.; Moiola, L.; Sangalli, F.; Esposito, F.; Barcella, V.; Ferrè, L.; Rodegher, M.; Colombo, B.; Fazio, R.; Martinelli, V.; et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Long-term safety and efficacy of rituximab in Caucasian patients. *Mult. Scler. J.* 2016, 22, 511–519. [CrossRef] [PubMed]
110. Lebrun, C.; Cohen, M.; Rosenthal-Allieri, M.A.; Bresch, S.; Benzaken, S.; Marignier, R.; Seitz-Polski, B.; Tichioni, M. Only Follow-Up of Memory B Cells Helps Monitor Rituximab Administration to Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurol. Ther.* 2018, 7, 373–383. [CrossRef]
111. Sellner, J.; Boggild, M.; Clanet, M.; Hintzen, R.Q.; Illes, Z.; Montalban, X.; Du Pasquier, R.; Polman, C.H.; Sorensen, P.S.; Hemmer, B. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur. J. Neurol.* 2010, 17, 1019–1032. [CrossRef] [PubMed]
112. Ip, V.H.; Lau, A.; Au, L.W.; Fan, F.S.; Chan, A.Y.; Mok, V.; Wong, K.S.L. Rituximab reduces attacks in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *J. Neurol. Sci.* 2013, 324, 38–39. [CrossRef] [PubMed]
113. Yang, C.-S.; Yang, L.; Li, T.; Zhang, D.-Q.; Jin, W.-N.; Li, M.-S.; Su, N.; Zhangning, N.; Liu, Q.; Shao, Z.-H.; et al. Responsiveness to reduced dosage of rituximab in Chinese patients with neuromyelitis optica. *Neurology* 2013, 81, 710–713. [CrossRef] *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 8638 26 of 27
114. Collongues, N.; de Seze, J. An update on the evidence for the efficacy and safety of rituximab in the management of neuromyelitis optica. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2016, 9, 180–188. [CrossRef]
115. Kimbrough, D.; Fujihara, K.; Jacob, A.; Lana-Peixoto, M.A.; Leite, M.I.; Levy, M.; Marignier, R.; Nakashima, I.; Palace, J.; de Seze, J.; et al. Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2012, 1, 180–187. [CrossRef] [PubMed]
116. Kim, S.H.; Jeong, I.H.; Hyun, J.W.; Joung, A.; Jo, H.J.; Hwang, S.H.; Yun, S.; Joo, J.; Kim, H.J. Treatment outcomes with rituximab in 100 patients with neuromyelitis optica: Influence of FCGR3A polymorphism on the therapeutic response to rituximab. *JAMA Neurol.* 2015, 72, 989–995. [CrossRef]

117. Clifford, D.B.; Ances, B.; Costello, C.; Rosen-Schmidt, S.; Andersson, M.; Parks, D.; Perry, A.; Yerra, R.; Schmidt, R.; Alvarez, E.; et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch. Neurol.* 2011, 68, 1156–1164. [CrossRef]
118. Marcinnò, A.; Marnetto, F.; Valentino, P.; Martire, S.; Balbo, A.; Drago, A.; Leto, M.; Capobianco, M.; Panzica, G.; Bertolotto, A. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2018, 5, e498. [CrossRef] [PubMed]
119. Jeong, I.H.; Park, B.; Kim, S.-H.; Hyun, J.-W.; Joo, J.; Kim, H.J. Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Mult. Scler. J.* 2016, 22, 329–339. [CrossRef]
120. Frampton, J.E. Inebilizumab: First Approval. *Drugs* 2020, 1–6. [CrossRef]
121. Ayzenberg, I.; Kleiter, I.; Schröder, A.; Hellwig, K.; Chan, A.; Yamamura, T.; Gold, R. Interleukin 6 Receptor Blockade in Patients with Neuromyelitis Optica Nonresponsive to Anti-CD20 Therapy. *JAMA Neurol.* 2013, 70, 394–397. [CrossRef] [PubMed]
122. Araki, M.; Matsuoka, T.; Miyamoto, K.; Kusunoki, S.; Okamoto, T.; Murata, M.; Miyake, S.; Aranami, T.; Yamamura, T. Efficacy of the anti-IL6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: A pilot study. *Neurology* 2014, 82, 1302–1306. [CrossRef] [PubMed]
123. Ringelstein, M.; Ayzenberg, I.; Harmel, J.; Lauenstein, A.-S.; Lensch, E.; Stögbauer, F.; Hellwig, K.; Ellrichmann, G.; Stettner, M.; Chan, A.; et al. Long-term Therapy with Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol.* 2015, 72, 756–763. [CrossRef] [PubMed]
124. Schett, G. Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. *Rheumatology* 2018, 57 (Suppl. 2), ii43–ii50. [CrossRef]
125. Thomas, T.C.; Rollins, S.A.; Rother, R.P.; Giannoni, M.A.; Hartman, S.L.; Elliott, E.A.; Nye, S.H.; Matis, L.A.; Squinto, S.P.; Evans, M.J. Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and single-chain Fv. *Mol. Immunol.* 1996, 33, 1389–1401. [CrossRef]
126. Pittock, S.J.; Lennon, V.A.; McKeon, A.; Mandrekar, J.; Weinshenker, B.G.; Lucchinetti, C.F.; O’Toole, O.; Wingerchuk, D.M. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: An open-label pilot study. *Lancet Neurol.* 2013, 12, 554–562. [CrossRef]
127. Magraner, M.; Coret, F.; Casanova, B. The effect of intravenous immunoglobulin on neuromyelitis optica. *Neurologia* 2013, 28, 65–72. [CrossRef]
128. Viswanathan, S.; Wong, A.H.; Quek, A.M.; Yuki, N. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. *J. Neuroimmunol.* 2015, 282, 92–96. [CrossRef] [PubMed]
129. Chan, K.; Lee, R.; Lee, J.; Tse, A.; Pang, S.; Lau, G.K.K.; Teo, K.; Ho, P. Central nervous system inflammatory demyelinating disorders among Hong Kong Chinese. *J. Neuroimmunol.* 2013, 262, 100–105. [CrossRef]
130. Sepúlveda, M.; Armangué, T.; Sola-Valls, N.; Arrambide, G.; Meca-Lallana, J.E.; Oreja-Guevara, C.; Mendibe, M.; De Arcaya, A.A.; Aladro, Y.; Casanova, B.; et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2016, 3, e225. [CrossRef]
131. Saadoun, S.; Waters, P.; Leite, M.I.; Bennett, J.L.; Vincent, A.; Papadopoulos, M.C. Neuromyelitis optica IgG causes placental inflammation and fetal death. *J. Immunol.* 2013, 191, 2999–3005. [CrossRef] [PubMed]
132. Nour, M.M.; Nakashima, I.; Coutinho, E.; Woodhall, M.; Sousa, F.; Revis, J.; Takai, Y.; George, J.; Kitley, J.; Santos, M.E.; et al. Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 2016, 86, 79–87. [CrossRef] [PubMed]
133. Bourre, B.; Marignier, R.; Zephir, H.; Papeix, C.; Brassat, D.; Castelnovo, G.; Collongues, N.; Vukusic, S.; Labauge, P.; Outteryck, O.; et al. Neuromyelitis optica and pregnancy. *Neurology* 2012, 78, 875–879. [CrossRef] [PubMed]
134. Shimizu, Y.; Fujihara, K.; Ohashi, T.; Nakashima, I.; Yokoyama, K.; Ikeguchi, R.; Takahashi, T.; Misu, T.; Shimizu, S.; Aoki, M.; et al. Pregnancy-related relapse risk factors in women

with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult. Scler.* 2016, 22, 1413–1420. [CrossRef] [PubMed]

135. Klawiter, E.C.; Bove, R.; Elson, L.; Alvarez, E.; Borisow, N.; Cortez, M.; Mateen, F.; Mealy, M.A.; Sorum, J.; Mutch, K.; et al. High risk of postpartum relapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 2017, 89, 2238–2244. [CrossRef]

136. Tong, Y.; Liu, J.; Yang, T.; Kang, Y.; Wang, J.; Zhao, T.; Cheng, C.; Fan, Y. Influences of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018, 25, 61–65. [CrossRef]

137. Mao-Draayer, Y.; Thiel, S.; Mills, E.A.; Chitnis, T.; Fabian, M.; Sand, I.K.; Leite, M.I.; Jarius, S.; Hellwig, K. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: Therapeutic considerations. *Nat. Rev. Neurol.* 2020, 16, 154. [CrossRef]

138. Zhang, C.; Tian, D.C.; Yang, C.S.; Han, B.; Wang, J.; Yang, L.; Shi, F.D. Safety and efficacy of bortezomib in patients with highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol.* 2017, 74, 1010–1012. [CrossRef] [PubMed] *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 8638 27 of 27

139. Burt, R.K.; Balabanov, R.; Han, X.; Burns, C.; Gastala, J.; Jovanovic, B.; Helenowski, I.; Jitrapaikulsan, J.; Fryer, J.P.; Pittock, S.J. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for neuromyelitis optica. *Neurology* 2019, 93, e1732–e1741. [CrossRef]

140. Crofford, L.J.; Nyhoff, L.E.; Sheehan, J.H.; Kendall, P.L. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016, 12, 763–773. [CrossRef]

141. Montalban, X.; Arnold, D.L.; Weber, M.S.; Staikov, I.; Piasecka-Stryczynska, K.; Willmer, J.; Martin, E.C.; Dangond, F.; Syed, S.; Wolinsky, J.S. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 2406–2417. [CrossRef] [PubMed]

142. Yao, X.; Su, T.; Verkman, A.S. Clobetasol promotes remyelination in a mouse model of neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol. Commun.* 2016, 4, 42. [CrossRef] [PubMed]

143. Steinman, L.; Bar-Or, A.; Behne, J.M.; Benitez-Ribas, D.; Chin, P.S.; Clare-Salzler, M.; Healey, D.; Kim, J.I.; Kranz, D.M.; Lutterotti, A.; et al. Restoring immune tolerance in neuromyelitis optica: Part I. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2016, 3, e276. [CrossRef] [PubMed]