

Neuromyelitis optica Devic – první demyelinizační aquaporinová kanálopatie?

MUDr. Petra Nytrová¹, MUDr. Dana Horáková¹, RNDr. Vlastimil Král, CSc.²,

doc. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.³, prof. MUDr. Zdeněk Seidl, CSc.³, doc. MUDr. Eva Havrdová, CSc.¹

¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Neurologická klinika, Praha

²Centrum imunologie a mikrobiologie, Zdravotní Ústav se sídlem v Ústí nad Labem

³Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Odd. MR, Radiodiagnostická klinika, Praha

Neuromyelitis optica (NMO) (též známa jako Devicova nemoc) je idiopatické zánětlivé onemocnění CNS obvykle s relaps-remitentním průběhem. Pro tuto chorobu je typická recidivující uni- či bilaterální optická neuritida (ON). ON může probíhat současně s transverzální myelitidou – longitudinálně extenzivní (LETM). U pacientů s plnou klinickou manifestací není diagnóza zásadní problém. Na počátku onemocnění se však může manifestovat pouze recidivující optická neuritida nebo myelitida a můžeme chybně stanovit diagnózu roztroušené sklerózy (RS). V současnosti máme možnost vyšetřit v séru protilátku proti aquaporinu 4 (NMO-IgG nebo též AQP4-IgG), které mají vysokou senzitivitu (75–91 %) a specifitu (91–100 %) pro NMO. Tyto protilátky nám výrazně usnadní správné stanovení diagnózy již v období prvních příznaků a v případech izolovaných ON nebo LETM umožní předpovídat riziko relapsu či úplné manifestace NMO. Pozitivita NMO IgG je jedním z podpůrných kritérií v rámci revidovaných Wingerchukových kritérií z r. 2006 pro diagnózu NMO.

Klíčová slova: neuromyelitis optica, aquaporin 4, NMO-IgG/AQP4-IgG, roztroušená skleróza.

Neuromyelitis optica (Devic's disease) – first demyelinating aquaporin channelopathy?

Neuromyelitis optica (NMO) (also known as Devic's disease or Devic's syndrome) is an idiopathic inflammatory disorder of the central nervous system (CNS), usually with a relapsing-remittent course. This disease is characterised by recurrent uni- or bilateral optic neuritis (ON), or presents concurrently with transverse myelitis- typically a longitudinally extensive form (LETM). In patients with a full clinical manifestation, establishment of diagnosis is no major issue. At the beginning of the disease, an isolated manifestation of either recurrent optic neuritis or myelitis can lead to incorrect diagnosis of multiple sclerosis (MS). Currently, we are able to assess the serum antibodies against aquaporin 4 (NMO-IgG, also known as AQP4-IgG), which are highly sensitive (75–91 %) and specific (91–100 %) for NMO. These antibodies can significantly facilitate correct diagnosis already in the time of first symptoms, and, in case of isolated ON or LETM, they can predict the risk of relapse or full manifestation of NMO. NMO IgG positivity is one of the supportive criteria within the revised Wingerchuk's criteria for diagnosis of NMO from 2006.

Key words: neuromyelitis optica, aquaporin 4, NMO-IgG/AQP4-IgG, multiple sclerosis.

Neurol. pro praxi 2010; 11(1): 36–40

Seznam zkratk

NMO – neuromyelitis optica

CNS – centrální nervový systém

HEB – hemoencefalická bariéra

ON – optická neuritida

LETM – longitudinálně extenzivní transverzální myelitida

RS – roztroušená skleróza

OSRS – optikospinální forma roztroušené sklerózy

OCB – oligoklonální pásy

SLE – systémový lupus erythematodes

SS – Sjögrenův syndrom

AQP4 – aquaporin 4

Úvod

Neuromyelitis optica (NMO) byla ještě donedávna považována za klinickou jednotku, která se v našich zeměpisných šířkách téměř nevyskytuje. Onemocnění bylo poprvé popsáno Eugènem Devicem v 19. století. V posledních

letech se intenzivně diskutuje otázka, zda je NMO podtypem RS nebo jinou nozologickou jednotkou. Díky vědeckým poznatkům v tuto chvíli víme, že se jedná o onemocnění, jehož podstatou je především tvorba pro tuto chorobu vysoce specifických protilátek, tzv. NMO-IgG (též AQP4-IgG), které po navázání na cílový antigen aquaporin 4 (AQP4) spouští komplementovou kaskádu. Průkaz těchto protilátek v séru pacientů s NMO, stejně jako *in vivo* prokázaná patogenita těchto protilátek, včetně histologických nálezů, podporují předpoklad dvou odlišných onemocnění (Argyriou a Makris, 2008; Graber et al., 2008; Jarius et al., 2008; Kinoshita et al., 2009; Lennon et al., 2004; Lucchinetti, 2002). Situace ovšem není zcela jasná vzhledem k existenci tzv. optikospinální formy RS (OSRS) časté v Asii. U pacientů s OSRS byla potvrzena pozitivita NMO-IgG/AQP4-IgG u části pacientů a pravděpodobně tedy bezvýhradně neplatí, že OSRS je totožná s NMO (Matsuoka et al., 2007).

Epidemiologie NMO

NMO představuje méně než 1 % demyelinizačních onemocnění centrálního nervového systému (CNS) u indoevropské populace (Cree et al., 2004). To je ve srovnání s výskytem v asijských zemích mnohem menší prevalence. Např. v oblasti východní Asie tvoří NMO asi 48 % demyelinizačních onemocnění CNS. V Japonsku představuje NMO přibližně 20–30 % demyelinizací CNS. O něco méně, 15 % demyelinizačních onemocnění CNS, tvoří NMO v oblasti Afrobrazílské (Argyriou a Makris, 2008). Nicméně nejsou známá skutečně reálná čísla o prevalenci NMO v Evropě, řada pacientů je „ukrytých“ pod diagnózou RS.

Výskyt NMO je vyšší u žen, přibližně v poměru 3:1. Průměrný věk pacienta v okamžiku první manifestace choroby je 37 let (Jarius et al., 2008; Wingerchuk a Weinshenker, 1999). Nejsou však výjimkou i případy tohoto onemocnění u dětí (Jarius et al., 2008; Jeffery a Buncic, 1996).

Předpokládané patofyziologické mechanismy u NMO

V roce 2004 publikovala Lennon et al. práci o existenci NMO-IgG/AQP4-IgG u pacientů, kteří splňovali původní Wingerchukova kritéria pro NMO (Lennon et al., 2004). Následoval i průkaz cílového antigenu pro tyto protilátky, kterým je aquaporinový receptor 4 (AQP 4), jehož exprese je také vázaná na CNS (Lennon et al., 2005). NMO-IgG/AQP4-IgG jsou protilátky podtřídy IgG1, které po navázání na cílový antigen spustí komplementovou kaskádu (Jarius et al., 2008; Lucchinetti et al., 2002). AQP 4 je transmembránový protein typu III, který reguluje přestup vody přes buněčnou membránu u určitých typů buněk mozku. Tento vodní kanál je koncentrován na výběžcích astrocytů, které lemují zevní stranu hematoencefalické bariéry (HEB). Zánětlivá ložiska u NMO jsou charakterizována masivní infiltrací makrofágů doprovázenou velkým počtem perivaskulárních granulocytů/eozinofilů, depozicí imunoglobulinů (hlavně IgM) a produktů aktivace komplementu (Lucchinetti et al., 2002). Na histologických preparátech z perivaskulárních lézí pacientů s NMO dochází ke ztrátě pozitivitu barvení na AQP 4, což je odlišné od zánětlivých plak u RS, kde ke ztrátě AQP4 nedochází (Roemer et al., 2007). AQP 4 je převážně exprimován v šedé hmotě míchy, periventrikulární a periakveduktální oblasti mozku, což koresponduje s lokalizací mozkových lézí u NMO (Jung et al., 1994; Oshio et al., 2004; Pittock et al., 2006; Vizuet et al., 1999). Tyto nálezy podporují předpoklady o přímé účasti NMO-IgG/AQP4-IgG v patogeneze onemocnění.

Nedávno byla publikována práce o patogenezi NMO-IgG/AQP4-IgG *in vivo*. Tyto protilátky získané od pacientů s NMO byly aplikovány potkanům (s indukovanou experimentální autoimunitní encefalomyelitidou), u kterých došlo k rozvoji myelitidy a ON (Kinoshita et al., 2009).

Klinický průběh onemocnění, diagnostická kritéria NMO a prognóza pacientů

U většiny pacientů s NMO je klinický průběh relaps remitentní. Obvykle mezi relapsy nedochází k sekundární progresi, se kterou se setkáváme pouze asi u 2 % případů. U 15–23 % má choroba monofázický průběh (Jarius et al., 2008; Wingerchuk et al., 1999; Winderchuk et al., 2006). Ataky onemocnění jsou typicky těžké epizody optické neuritidy způsobující slepotu nebo myelitidy vedoucí k paraplegii, kvadruplegii, ztrátě čití, sfinkterovým obtížím a někdy i k neurogenně podmíněnému respiračnímu selhání

(Wingerchuk, 2007). Typická recidivující uni- či bilaterální optická neuritida (ON) může být prvním příznakem, případně probíhat současně s transverzální myelitidou (asi u 10 % pacientů) nebo následovat v různém časovém intervalu od míšní ataky. Spontánní remise neurologického deficitu jsou u NMO neobvyklé. Nicméně dle našich klinických zkušeností máme pacienty i s „mírnějšími atakami“ s plnou úpravou po terapii vysokodávkovanými kortikoidy, zaznamenali jsme i spontánní úpravu ataky optické neuritidy. U některých pacientů bylo období mezi jednotlivými relapsy i několik let.

Kumulace ireverzibilního neurologického postižení však u některých pacientů vede k rychlé progresi disability. Prognóza pacientů s diagnózou NMO je nepříznivá: 50 % ztratí v rámci prvních 5 let průběhu onemocnění vizus na minimálně jednom oku nebo nejsou schopni chůze bez opory. U relaps remitentní formy je pět let přežití asi u 70 %. Nejčastější příčinou úmrtí je respirační selhání při postižení krční míchy (Wingerchuk et al., 1999; Wingerchuk et al., 2007).

Po objevení NMO-IgG byla v r. 2006 revidována Wingerchukem kritéria pro NMO (Wingerchuk, 2007).

Pro splnění diagnostických kritérií musí být naplněna obě absolutní (ON, akutní myelitida) a dvě ze tří podpůrných kritérií – viz tabulka 1. Pacient s LETM nebo recidivujícími ON při pozitivitě NMO-IgG/AQP4-IgG řadíme do skupiny tzv. „high risk“ pro NMO – viz tabulka 2.

Diferenciální diagnostika k roztroušené skleróze

Zde nám především pomáhají pomocné zobrazovací metody, laboratorní vyšetření li-

kvoru a periferní krve. Typicky pacienti s NMO mají na vstupní MRI mozku (na počátku onemocnění) normální nález. Při podrobnějších studiích se prokázalo, že u větší části pacientů určité změny na MRI mozku nacházíme (např. atypické abnormality v oblasti hypotalamu a mozkového kmene). Nespecifický nález na MRI mozku tedy nevylučuje diagnózu NMO (Pittock, 2006; Wingerchuk, 2007).

V průběhu akutní ataky myelitidy (obrázek 1) je na MRI míchy zachycen typický obraz longitudinálně extenzivní (rozsáhlé) transverzální myelitidy (LETM), která je definována jako léze, která postihuje kontinuálně 3 a více obratlových segmentů v T2W obrazech (Bergamaschi, 2004).

Při likvorologickém vyšetření typicky neprokážeme intratékální syntézu IgG, neprokážeme tedy oligoklonální pásy (OCB), které však mohou být detekovatelné (přibližně u 30 % pacientů). V okamžiku relapsu (ataky) onemocnění je cytologický nález v likvoru charakterizován smíšenou pleiocytózou (více jak 50 elementů/ μ l) s přítomností lymfocytů i polymorfonukleárních elementů (Bergamaschi et al., 2004).

Nezastupitelné místo při stanovení diagnózy hraje vyšetření séra na NMO-IgG/AQP4-IgG. V současnosti je komerčně dostupný kit tzv. Neurology Mosaic 17 (Euroimmun). Zde je sérum pacienta testováno na několika tkáních/tkáňové kultuře, kde je fyziologicky dána exprese AQP4 nebo se jedná o AQP4 transfekovanou tkáňovou kulturu (obrázky 2 a 3). Tato metoda stanovení má 100 % specifitu. Je nutné zdůraznit, že u pacientů s diagnózou NMO je sérová pozitivita NMO-IgG/AQP4-IgG pouze v 75–91 % případů. Negativita NMO-IgG/AQP4-IgG tedy zcela nevylučuje tuto diagnózu.

Tabulka 1. Revidovaná Wingerchukova kritéria z r. 2006 pro diagnózu NMO

Absolutní (1–2):	Podpůrná kritéria (a–c):
	a. negativní MRI mozku na počátku příznaků (nebo pouze nespecifické léze)
1. Optická neuritida	
	b. na MRI míchy v T2 vážených obrazech longitudinální léze přesahující 3 a více obratlových segmentů
2. Akutní myelitida	
	c. pozitivní NMO-Ig v séru

Tabulka 2. NMO a asociované poruchy

■ Neuromyelitis optica
■ „high risk“ pro neuromyelitis optica izolovaná/rekurentní LETM rekurentní optická neuritida s negativní MRI mozku
■ Optická neuritida nebo LETM koexistující se systémovým autoimunitním onemocněním
■ Optická neuritida nebo LETM asociovaná s abnormálním nálezem lézí lokalizovaných v hypotalamu nebo periependymálně v mozkovém kmeni

Význam stanovení NMO-IgG/AQP4-IgG v séru a potenciální význam titrů těchto protilátek

Pozitivita NMO-IgG/AQP4-IgG je jedním z podpůrných bodů v revidovaných Wingerchukových kritériích pro stanovení diagnózy NMO. U pacientů s rekurentní LETM nacházíme pozitivitu NMO-IgG až v 52 %. Detekce těchto protilátek u pacientů predikovala rozvoj optické neuritidy nebo recidivy míšních atak do jednoho roku v 55 % případů. U pacientů s rekurentními izolovanými optickými neuritidami jsou NMO-IgG detekovány ve 25 %. Obě tyto skupiny jsou považovány za „high risk“ pro NMO (Matiello, Lennon a Weinshenker, 2008; Weinshenker et al., 2006).

Takahashi et al., ve své práci popisují vzrůst titru NMO-IgG/AQP4-IgG předcházející relapsu onemocnění. Období bez relapsu bylo charakterizováno nízkými titry protilátek (Takahashi et al., 2007), což může být využito pro možnou predikci relapsu či klinickou monitoraci efektu terapie. Terapie rituximabem, perorálně cyklofosfamidem nebo azathioprinem snížila titry protilátek v séru a „relaps rate“ u pacientů s NMO (Jarius et al., 2008).

Pro základní stanovení NMO-IgG/AQP4-IgG je vhodný odběr séra před zahájením terapie v období relapsu (byla však pokázaná pozitivita i u pacientů během terapie plazmaferézami), v případě negativního výsledku vyšetření doporučujeme kontrolní odběr v několikátýdenním odstupu. Sérová pozitivita NMO-IgG/AQP4-IgG přetrvává v období klinické remise. Vyšetření likvoru v tuto chvíli nehraje stěžejní roli, NMO-IgG/AQP4-IgG zde nemusí být detekovatelné.

Výskyt NMO-IgG/AQP4-IgG protilátek u pacientů s jinými autoimunitními onemocněními nebo koincidence s pozitivitou dalších autoprottilátek

U pacientů s NMO se často setkáváme s výskytem dalších autoprottilátek v séru i v likvoru. Také nejsou vzácné případy koincidence NMO a jiného autoimunitního onemocnění u stejného pacienta. Jako nejčastější „komorbidita“ vidáme systémový lupus erythematosus (SLE), Sjögrenův syndrom (SS), autoimunitní tyreoiditis, diabetes mellitus 1. typu a myasthenia gravis. Někdy se setkáváme u pacientů s NMO pouze s určitou klinickou symptomatikou, která odpovídá symptomům u SLE (leukopenie apod.), ale pacienti nenaplní klinická kritéria pro SS nebo SLE. Mezi často detekované orgánově nespecifické autoprottilátky u NMO patří antinukleární protilátky, např. anti-SS-A/Ro (Sjögren syndrom

A) a anti-SS-B/La (Sjögren syndrom B), proti nukleozomům atd. O významu těchto protilátek se vedou diskuze, pravděpodobně jsou obrazem úklidové reakce organismu při tkáňové destrukci (April a Vansonnenberg, 1976; Kinney et al., 1979; Mochizuki et al., 2000; Pittock, 2008).

Terapie pacientů s NMO nebo pacientů s vysokým rizikem vývoje NMO

U NMO lze přístup k terapii rozdělit na léčbu během ataky a dlouhodobou udržovací terapii. Během relapsu onemocnění se v současnosti jako léky první volby užívají vysokodávkované kortikoidy. Nicméně řada pacientů progreduje i přes užití metylprednisolonu v celkové dávce 5 gramů. V tomto případě se doporučuje zahájit sérii plazmaferéz. Retrospektivní studie potvrdily, že časně užití plazmaferézy u NMO refrakterní k terapii kortikoidy vedlo k částečnému nebo výraznému zlepšení neurologických funkcí během 2 týdnů od počátku zahájení terapie (Keegan et al., 2002; Wingerchuk, 2007). Na našem pracovišti máme také dobré zkušenosti s užitím pulzu cyklofosfamidů (800 mg/m², 1x za měsíc celkem 3x) v případě neuspokojivého efektu výše uvedené terapie.

V tuto chvíli neexistuje velká randomizovaná studie, která by přesvědčivě stanovila lék první volby pro dlouhodobou terapii. Víme však, že selhávají imunomodulační léky užívané u RS, jako jsou interferony beta nebo glatiramer acetát.

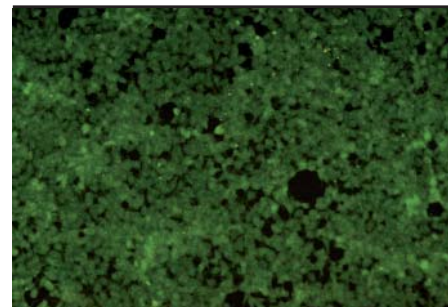
Nejčastěji užívané postupy jsou následující (v Centru pro demyelinizační onemocnění, 1. LF UK a VFN, Praha, užíváme terapii 1., 2., 5. a 6.; u terapie mykofenolát mofetil a rituximab je nutné žádat o udělení výjimky pro použití konkrétní léčby v této indikaci):

1. kombinace nízkých dávek prednisonu (1 mg/kg/den úvodní dávka s následným pomalým snižováním o 5 mg/týden na konečnou dávku 5 až 15 mg prednisonu/den) s azathioprinem (2,5–3 mg/kg/den) (Wingerchuk a Weinshenker, 2008),
2. mykofenolát mofetil (zejména u pacientů intolerujících azathioprin) s nasazením 500 mg 2x denně, po týdnu zvýšit na 1 000 mg 2x denně (Wingerchuk a Weinshenker, 2008),
3. mitoxantron podávaný ve schématu 12 mg/m² v měsíčních intervalech po dobu 6 měsíců s následným podáním 1x za 3 měsíce celkem 3x (max. kumulativní dávka 140 mg/m²) (Wingerchuk a Weinshenker, 2008),
4. methotrexát byl užit v kombinaci s prednisonem nebo IVIG s dobrým efektem (Minagar a Sheremata, 2000),

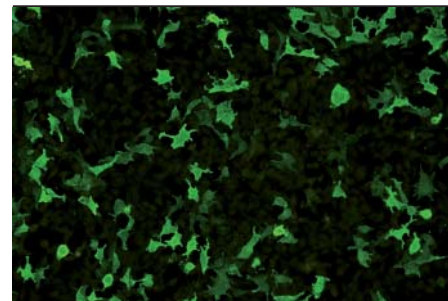
Obrázek 1. MRI krční a části hrudní páteře, obraz akutní myelitidy u pacientky s 18letou anamnézou NMO vedoucí k nutnosti umělé plicní ventilace pro neurogenně podmíněné respirační selhání



Obrázek 2. Negativní výsledek vyšetření sérových protilátek proti AQP4 na transfekované linii buněk, metoda nepřímé imunofluorescence, [zvětšení obrazu 400x (40 x 10)], Neurology Mosaic 17 (BIOCHIP MosaicTMEuroimmun); dr. Král, laboratoř Ústí nad Labem



Obrázek 3. Pozitivní výsledek vyšetření sérových protilátek proti AQP4 na transfekované linii buněk, metoda nepřímé imunofluorescence, [zvětšení obrazu 400x (40 x 10)], Neurology Mosaic 17 (BIOCHIP MosaicTMEuroimmun); dr. Král, laboratoř Ústí nad Labem



5. IVIG v dávce 0,4 g/kg/den po dobu 5 dnů s následnou udržovací dávkou 1 g/kg/den ve dvou po sobě následujících dnech a měsíc (Wingerschuk a Weinshenker, 2008),
6. rituximab (chimérická myši/lidská anti-CD 20 monoklonální protilátka) se jeví jako velmi nadějný v terapii aktivní NMO. Při jeho podání dochází k depleci pre-B a B buněk. Jedno z terapeutických schémat je infuzní podání v dávce 1x týdně 374 mg/m² celkem 4krát. Zde bylo dosaženo výsledků délky období bez relapsu v průměru 12 měsíců (v rozmezí 6–18 měsíců) u 6 z 8 pacientů. V okamžiku, kdy byly v periferní krvi znovu detekovány CD19 pozitivní buňky (měřeno průtokovou cytometrií), se pacientovi podala upomínací dávka (Cree et al., 2005). U pacientů s relativně mírnějším průběhem je doporučen pro dlouhodobou terapii azathioprin nebo mykofenolát mofetil. Rituximab je určen pro pacienty s výrazně závažnějším průběhem choroby (časté nebo těžké relapsy). Dále je také vhodné nasazení imunosupresivní léčby u pacientů s izolovanou atakou LETM nebo ON a pozitivitou NMO-IgG/AQP4-IgG. V těchto případech by tato imunosupresivní terapie měla být ponechána minimálně 5 let (Wingerschuk a Weinshenker, 2008).

Závěr

Neuromyelitis optica Devic je s nejvyšší pravděpodobností první popsaná aquaporinová kanálopatie charakterizovaná postižením CNS. Patofyziologii tohoto velmi agresivního onemocnění zčásti rozumíme díky objevení NMO-IgG/AQP4-IgG, které po navázání na svůj cílový antigen – AQP4 – spouští „maligní imunitní kaskádu“ vedoucí k destrukci nervové tkáně. Tyto protilátky jsou velmi cenným pomocníkem pro stanovení diagnózy a zdají se být i nadějným markerem pro monitoraci průběhu choroby a úspěšnosti léčby. Také jsou velmi užitečné u pacientů s izolovanou těžkou ON nebo u pacientů s LETM k možnému stanovení rizika relapsu a plné klinické manifestace NMO. Rozlišení NMO a RS je důležitým úkolem v klinické praxi neurologa, protože terapeutický přístup u obou onemocnění je rozdílný. I když toto onemocnění bylo považováno v našich zemích za vzácné, naše zkušenosti ukazují, že není až takovou raritou. Ač se díky vědeckým snahám podařilo v rámci patofyziologie NMO objasnit část otázek, stále ještě zůstává řada nezodpovězených – zejména chybí vysvětlení pro negativitu NMO-IgG/AQP4-IgG u části pacientů s NMO. Také není dořešena otázka optimální terapie, rezistence některých

pacientů k terapii rituximabem atd. V souvislosti s otázkou stanovení diagnózy NMO u pacientů s koincidencí se systémovým zánětlivým onemocněním typu SLE či SS se uvažuje o další revizi kritérií pro NMO.

Podpořeno VZ MSM 0021620849.

Literatura

1. April RS, Vansonnenberg E. A case of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus. Clinicopathologic report and review of the literature. *Neurology* 1976; 26: 1066–1070.
2. Argyriou AA, Makris N. Neuromyelitis optica: a distinct demyelinating disease of the central nervous system. *Acta Neurol Scand*. 2008; 118: 209–217.
3. Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, Candeloro E, Tavazzi E, Piccolo G, Romani A, Cosi V. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult Scler*. 2004; 10: 2–4.
4. Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; 60: 1270–1272.
5. Cree BA, Khan O, Bourdette D, Goodin DS, Cohen JA, Marrie RA, Glidden D, Weinstock-Guttman B, Reich D, Patterson N, Haines JL, Pericak-Vance M, DeLoa C, Oksenberg JR, Hauser SL. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 2039–2045.
6. Graber DJ, Levy M, Kerr D, Wade WF. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J Neuroinflammation*. 2008; 5: 22.
7. Jarius S, Paul F, Franciotta D, Waters P, Zipp F, Hohlfeld R, Vincent A, Wildemann B. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 202–214.
8. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, Lang W, Reindl M, Vincent A, Kristoferitsch W. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain*. 2008; 131: 3072–3080.
9. Jeffery AR, Buncic JR. Pediatric Devic's neuromyelitis optica. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1996; 33: 223–229.
10. Jung JS, Bhat RV, Preston GM, Guggino WB, Baraban JM, Agre P. Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: Candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 13052–13056.
11. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58: 143–146.
12. Kinney EL, Berdorff RL, Rao NS, Fox LM. Devic's syndrome and systemic lupus erythematosus: a case report with necropsy. *Arch Neurol* 1979; 36: 643–644.
13. Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, Moriya M, Takata K, Okuno T, Kumanogoh A, Kajiyama K, Yoshikawa H, Sakoda S. Neuromyelitis optica: Passive transfer to rats by human immunoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 386: 623–627.
14. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364: 2106–2112.
15. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optico-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005; 202: 473–477.
16. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, Trebst C, Weinshenker B, Wingerchuk D, Parisi JE, Lassmann H. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002; 125: 1450–1461.

17. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008; 70: 2197–2200.

18. Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, Osoegawa M, Ochi H, Ishizu T, Minohara M, Kikuchi H, Mihara F, Ohya Y, Kira J. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007; 130: 1178–1180.

19. Minagar A, Sheremata WA. Treatment of Devic's disease with methotrexate and prednisone. *Intl J MS Care (Serial-online)* 2000; 2(4). Available at <http://www.ms-care.org/cmcs/images/pdf/ijmsc-2000-dec.pdf>.

20. Mochizuki A, Hayashi A, Hisahara S, Shoji S. Steroid-responsive Devic's variant in Sjögren's syndrome. *Neurology* 2000; 54: 1391–1392.

21. Oshio K, Binder DK, Yang B, Schechter S, Verkman AS, Manley GT. Expression of aquaporin water channels in mouse spinal cord. *Neuroscience*. 2004; 127: 685–693.

22. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2006; 63: 360–366.

23. 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.

24. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Zéphir H, Moder K, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008; 65: 78–83.

25. Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Bruck W, Mandler RN, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain*. 2007; 130: 1194–1205.

26. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, Watanabe S, Shiga Y, Kanaoka C, Fujimori J, Sato S, Itoyama Y. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*. 2007; 130: 1235–1243.

27. Vizuete ML, Venero JL, Vargas C, Ilundáin AA, Echevarría M, Machado A, Cano J. Differential upregulation of aquaporin-4 mRNA expression in reactive astrocyte after brain injury: potential role in brain edema. *Neurobiol Dis*. 1999; 6: 245–258.

28. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107–1114.

29. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: Clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003; 60: 848–853.

30. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*. 2006; 59: 566–569.

31. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 53: 1485–1489.

32. Wingerchuk DM. Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. *Neurologist* 2007; 13: 2–11.

33. Wingerchuk DM. Neuromyelitis Optica: new findings on pathogenesis. *Int Rev Neurobiol*. 2007; 79: 665–688.

34. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol*. 2008; 10: 55–56.

MUDr. Petra Nytrová

Neurologická klinika, UK v Praze,
1. LF a Všeobecná fakultní nemocnice
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2
petra.nytrova@lfl.cuni.cz