



REVISIÓN

Espectro de neuromielitis óptica: ¿seropositivo para la anticuaporina es una entidad diferente de los pacientes que son seronegativos? Una perspectiva de Colombia

P.A. Ortiz Salas^{a,b,*}, M. Gaviria Carrillo^{a,c}, G.A. Cortés Bernal^c, K. Moreno Medina^d, L.F. Roa^e y J.H. Rodríguez Quintana^{a,b,e}

^a Servicio de Neurología, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia

^b Universidad del Rosario, Grupo Neuros, Bogotá, Colombia

^c Universidad del Rosario. Programa de Neurología, Bogotá, Colombia

^d Departamento de Investigaciones, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia

^e Hospital Universitario Mayor, Mederi, Bogotá, Colombia

Recibido el 30 de abril de 2020; aceptado el 22 de agosto de 2020

Accesible en línea el 6 de noviembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Neuromielitis óptica;
Espectro de
neuromielitis óptica;
Anticuaporina

Resumen

Introducción: La neuromielitis óptica es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central, caracterizada por ataques de neuritis óptica y mielitis transversa longitudinalmente extensa. El descubrimiento del biomarcador diagnóstico anticuerpo anti-acuaporina-4 y los hallazgos imagenológicos en resonancia magnética cerebral han permitido el reconocimiento de un fenotipo clínico más amplio y detallado denominado espectro neuromielitis óptica.

Objetivo: Determinar las características demográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados con NMO/NMOSD, de acuerdo con la seropositividad del anticuerpo, en dos instituciones de cuarto nivel de complejidad en Bogotá.

Métodos: Se realizó un estudio tipo serie de casos. Fueron incluidos aquellos pacientes > 18 años con diagnóstico de NMO/NMOSD, valorados en el Servicio de Neurología de dos hospitales de alta complejidad entre los años 2013 y 2017, con disponibilidad de estudios imagenológicos y resultados de serología. Se evaluaron variables demográficas, clínicas e imagenológicas, y se realizó un análisis de estas variables, según seropositividad del Ac-AQP4.

Resultados: Se incluyeron 35 pacientes con NMO/NMOSD, la mediana de edad de inicio fue de 46,5 años (P25-P75 = 34,2-54,0), la mayoría de los pacientes tuvo manifestaciones clínicas a nivel sensitivo (n = 25) y motor (n = 26), en seis (n = 6) pacientes se identificó una enfermedad autoinmune concomitante. Se encontró seropositividad en 20 pacientes. Encontramos algunas diferencias en las características clínicas e imagenológicas, pero solo la edad y el compromiso de nervio óptico mostraron diferencia estadísticamente significativa (p = 0,03).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: portizs@cardioinfantil.org (P.A. Ortiz Salas).

Conclusiones: No se encontraron grandes diferencias clínicas, imagenológicas y de laboratorio, según la seropositividad del Ac-AQP4, excepto en la edad de inicio y el compromiso de nervio óptico (uni o bilateral), pero deben ser estudiadas de manera más detallada en poblaciones más amplias.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Neuromyelitis optica;
Neuromyelitis optica
spectrum disorder;
Anti-aquaporin-4

Neuromyelitis optica spectrum disorder: Do patients positive and negative for anti-aquaporin-4 antibodies present distinct entities? A Colombian perspective

Abstract

Introduction: Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory disease of the central nervous system characterised by attacks of optic neuritis and longitudinally extensive transverse myelitis. The discovery of anti-aquaporin-4 (anti-AQP4) antibodies and specific brain MRI findings as diagnostic biomarkers have enabled the recognition of a broader and more detailed clinical phenotype, known as neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD).

Objective: This study aimed to determine the demographic and clinical characteristics of patients with NMO/NMOSD with and without seropositivity for anti-AQP4 antibodies, in 2 quaternary-level hospitals in Bogotá.

Methods: Our study included patients > 18 years of age and diagnosed with NMO/NMOSD and for whom imaging and serology results were available, assessed between 2013 and 2017 at the neurology departments of hospitals providing highly complex care. Demographic, clinical, and imaging data were gathered and compared in patients with and without seropositivity for anti-AQP4 antibodies.

Results: The sample included 35 patients with NMO/NMOSD; the median age of onset was 46.5 years (P25-P75, 34.2-54.0); most patients had sensory (n = 25) and motor manifestations (n = 26), and a concomitant autoimmune disease was identified in 6. Twenty patients were seropositive for anti-AQP4 antibodies. Only age and presence of optic nerve involvement showed statistically significant differences between groups (p = .03).

Conclusions: Clinical, imaging, and laboratory variables showed no major differences between patients with and without anti-AQP4 antibodies, with the exception of age of onset and presence of optic nerve involvement (uni- or bilateral); these factors should be studied in greater detail in larger populations.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) es una enfermedad inflamatoria idiopática desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por episodios de desmielinización y daño axonal, mediados por inmunidad con compromiso del nervio óptico (NO), médula espinal y cerebro¹. Su primera descripción data de 1984, por Eugène Devic, quien expone una entidad llamada «neuromielitis óptica aguda», al evaluar a una mujer con paraplejía y pérdida de la visión bilateral con un curso fatal^{1,2}. Posterior a esta descripción, se consideró a la neuromielitis óptica (NMO) como un subtipo de esclerosis múltiple (EM), con mayor compromiso de nervio óptico y médula espinal. En el 2004, la identificación de anticuerpos contra la acuaporina 4 (AQP4), un canal de agua del SNC, en pacientes con NMO permitió comprender a esta entidad como una enfermedad con bases fisiopatológicas diferentes a las descritas en pacientes con EM; en la cual la inmunidad humoral tiene un papel

fundamental³. De esta manera, en el 2015 se publica el consenso internacional de los criterios diagnósticos del espectro de NMOSD, basado en la positividad o negatividad de estos anticuerpos⁴.

La fisiopatología del NMOSD positivos para AQP4 es ampliamente conocida; se considera una astropatía mediada por inmunoglobulina G que genera la activación del complemento y una pérdida irreversible de los astrocitos a través del complejo de ataque de membrana⁵, sin embargo, la fisiopatología en el NMOSD seronegativo es aún materia de investigación, incluso se han demostrado que el 42% de los pacientes seronegativos son positivos para anticuerpos contra la glicoproteína del oligodendrocito⁶. Publicaciones anteriores han demostrado, en algunos casos, que el curso de la enfermedad puede variar, según el sero estado⁷⁻¹⁰. Es así como se ha descrito que los pacientes seropositivos tienden a ser más jóvenes y a tener mayor discapacidad, pero aún existe discrepancia entre la forma de presentación clínica, el curso de la enfermedad y la severidad, de acuerdo

con los estudios publicados hasta el momento posiblemente por los pocos estudios epidemiológicos publicados hasta la fecha.

Los resultados de estudios anteriores que han expuesto un comportamiento diferente en el NMOSD y la diferencia en la respuesta a un nuevo tratamiento inmunomodulador de la enfermedad (satralizumab)¹¹, según el sero estado, han dado pie para generar la hipótesis de que los pacientes seronegativos son una entidad diferente a los seropositivos. El objetivo de este estudio es analizar las características demográficas, clínicas, paraclínicas y desenlace de la enfermedad, según el sero estado, con el fin de analizar si los pacientes seronegativos son una entidad diferente a los pacientes seropositivos.

Métodos

Pacientes

Estudio observacional, retrospectivo, serie de casos, que analizó las bases de datos de dos hospitales de alta complejidad de Bogotá, Colombia, entre el 2013 y el primer trimestre del 2019; se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de NMO que consultaron por urgencias por recaída (con diagnóstico de novo y/o recaída en paciente ya conocido), que cumplían los criterios diagnósticos del consenso internacional del NMOSD, se conociera el sero estado y se les haya realizado una resonancia dentro de la institución en la recaída que consultaron.

Se consideraron los datos demográficos (sexo y edad de inicio y edad de presentación de la recaída), curso clínico monofásico o polifásico, localización topográfica de la clínica (medular, tallo encefálico, nervio óptico), síntoma referido por el paciente (sensitivo, motor, esfínteres, vértigo y síntomas visuales por compromiso de agudeza visual o diplopía) y la localización anatómica por resonancia (medular, diencefálica, tronco encefálico, hemisféricas, cuerpo calloso, nervio óptico y quiasma óptico), el grado de discapacidad por la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), el tratamiento que recibió en la recaída y si al momento de la recaída venía con algún tratamiento modificador. Las historias clínicas fueron revisadas por un neurólogo y un residente de neurología de último año.

VARIABLES DE RESONANCIA Y PARACLÍNICOS

Las RM se obtuvieron con un equipo de 1,5 T utilizando las siguientes secuencias para el estudio cerebral/ medular: T2, T2-FLAIR y T1 (sin y tras la administración de contraste) con cortes de 3-5 mm de grosor. La dosis de contraste utilizada fue de 0,1 mmol/kg de peso, con un retraso mínimo de cinco minutos y máximo de 13 minutos entre la inyección y la adquisición de la secuencia T1 con contraste. Se efectuó una RM cerebral o medular, dependiendo de la clínica y de los hallazgos al examen neurológico.

La evaluación de AQP4 fue por técnica inmunofluorescencia indirecta de estudio basado en células.

Tabla 1 Características clínicas de la población de estudio

Variable	N
<i>Manifestaciones clínicas</i>	
Motor	25
Sensitivo	26
Esfínteres	13
Tronco encefálico	11
Neuritis óptica	21
<i>Discapacidad EDSS</i>	
< 5	15
> 5	20
<i>Curso clínico</i>	
Polifásico	26
<i>Tratamiento agudo</i>	
Esteroides endovenosos	12
Terapia combinada (esteroides + plasmaféresis)	23
<i>Tratamiento modificador al momento de la recaída</i>	
Sin tratamiento	9
Corticoide oral	10
Interferón	5
Rituximab	3
Azatioprina	8
<i>Enfermedad autoinmune asociada</i>	
Síndrome Sjögren	4
Síndrome antifosfolípido	2

Análisis estadístico

Este estudio fue presentado al comité de investigación de la institución y, dado que es un estudio observacional retrospectivo y sin intervención, no se requirió la firma de consentimiento informado. La información se procesó utilizando el programa estadístico SPSS v. 22. Para el análisis, en la descripción de las variables demográficas, clínicas e imagenológicas, se utilizaron frecuencias absolutas en el caso de las variables de naturaleza cualitativa; en el caso de aquellas variables de naturaleza cuantitativa, se utilizó mediana y percentiles 25 y 75 para presentar los resultados. Para el análisis, según presencia/ausencia de anticuerpos AQP4, se utilizó una prueba de Mann-Whitney al comparar con variables cuantitativas y la prueba estadística χ^2 al comparar con variables cualitativas. Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Se incluyeron 42 pacientes, de los cuales se descartaron siete por datos incompletos. Veinte y seis pacientes correspondían a sexo femenino, la mediana de edad fue de 50 años (P25-P75 = 28-56) y la mediana de edad de inicio de la NMO/NMOSD fue de 46,5 años (P25-P75 = 34,2-54). Todos los pacientes eran de raza mestiza. En cuanto a las características clínicas, la mayoría de los pacientes tuvo manifestaciones clínicas a nivel sensitivo ($n = 26$) y motor ($n = 25$), y según la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) ($n =$

Tabla 2 Hallazgos radiológicos en la población de estudio

Hallazgos según región anatómica	n
<i>Cerebrales</i>	
Nervio óptico	21
Quiasma óptico	5
Lesiones diencefálicas	6
Peri-acueductal	8
Tronco encefálico	9
Lesiones hemisféricas	12
Cuerpo calloso	5
<i>Lesiones en cordón medular</i>	
Cervicales	22
Torácicas	24
MTLE	21

20) pacientes obtuvieron puntajes > 5 y en seis (n = 6) pacientes se identificó una enfermedad autoinmune concomitante. De los 35 pacientes, nueve consultaban por un primer ataque clínico. La descripción de todas las características clínicas se encuentra en la [tabla 1](#).

En cuanto a los hallazgos, en los estudios imagenológicos, resonancia magnética cerebral y de columna cervical y torácica, la región más frecuentemente comprometida fue el cordón medular, tanto a nivel cervical como torácico. La mielopatía longitudinalmente extensa (MTLE) se evidenció en 21 pacientes. En la [tabla 2](#) se describen las características de las lesiones, según su localización por resonancia.

Se registró seropositividad para Ac-AQP4 en 20 pacientes (n = 20). En la [tabla 3](#), se describe el comportamiento de las variables demográficas y clínicas de estudio, de acuerdo con los resultados serológicos. Cabe resaltar que la mediana de edad de inicio de la NMO/NMOSD en los pacientes seropositivos para Ac-AQP4 es superior (mediana = 49; P25-P75 = 39-56) a la edad de los pacientes seronegativos (mediana = 40; P25-P75 = 29-48,2), y que la mayoría de las manifestaciones clínicas a nivel motor (n = 16 versus 9) corresponde a pacientes con resultado de serología positiva para Ac-AQP4 ([tabla 3](#)). Al comparar las variables demográficas y clínicas, según resultados de serología Ac-AQP4 (positivo/negativo), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, excepto en la mediana de edad de los pacientes seropositivos (p = 0,03) y compromiso de NO (p = 0,036).

En cuanto a los hallazgos en la RM cerebral y de columna cervical y torácica, los resultados se distribuyeron de manera similar entre los pacientes seropositivos y seronegativos para Ac-AQP4; la principal diferencia encontrada a nivel de RM cerebral fue en las lesiones de nervio óptico, siendo superior la frecuencia en los pacientes seropositivos (n = 15), comparada con los seronegativos (n = 6). La distribución de los hallazgos, de acuerdo con la región anatómica y los resultados de serología para Ac-AQP4 se describen en la [tabla 4](#).

Por último, los resultados de los laboratorios señalaron dos casos de seropositividad de bandas monoclonales y en las características del LCR, se encontró pleocitosis de predominio linfocítico en cuatro casos y monocítico en dos casos y una mediana de proteínas de 45 mg/dL (P25-P75 = 32-76) y una mediana de glucosa de 59,5 mg/dL (P25-P75 = 47-72,5).

Discusión

Se dispone de pocos estudios de caracterización clínica de la NMO y su espectro NMOSD¹². En cuanto a la prevalencia a nivel mundial varía y hasta el momento las estimaciones disponibles tienen una gran variabilidad; no se conoce la prevalencia de esta patología a nivel local^{13,14}. El presente estudio aporta a la brecha de conocimiento a nivel local y regional, con los resultados demográficos y clínicos de los pacientes con NMO/NMOSD atendidos en dos centros de referencia en Bogotá, Colombia.

El objetivo principal de este estudio fue ampliar el conocimiento sobre el curso y las manifestaciones clínicas y paraclínicas de los pacientes diagnosticados con neuromielitis óptica y su espectro, utilizando el consenso internacional para el diagnóstico de neuromielitis óptica y su espectro del 2015^{12,15}. La NMO es una patología inflamatoria mediada por anticuerpos que compromete el SNC con predilección de nervios ópticos y cordón medular^{2,16,17}, tal como lo señalaron los resultados de este estudio, con una alta frecuencia de compromiso en el nervio óptico (n = 21), comparado con los demás segmentos estudiados en la RM cerebral.

En total se incluyeron 35 pacientes que cumplieron los criterios de selección, este tamaño de muestra es similar al previamente reportado en otras series de casos^{2,12,18}. En cuanto a la edad de inicio de la enfermedad, en nuestro estudio se obtuvo una mediana de 46,5 años (P25-P75 = 34,2-54) y estudios previos han descrito un inicio de síntomas alrededor de los 39 años^{2,17,19}, por lo que se podría pensar que en nuestra población de estudio, los pacientes presentaron sintomatología o episodios a una edad más tardía. Los hallazgos en nuestro estudio apoyan lo descrito en la literatura, en donde se afirma que el inicio de síntomas en los pacientes con NMO es más tardío que los pacientes con esclerosis múltiple, esta última con una edad de inicio entre los 20 y 40 años¹⁷.

La presencia de Ac-AQP4 positivo en pacientes con NMO determina mayor progresión e incapacidad, lo que puede llevar a una mayor tasa de mortalidad²⁰. En nuestro estudio, la frecuencia de seropositividad para Ac-AQP4 fue de 20 pacientes (n = 20), de los cuales, 15 fueron de sexo femenino (n = 15); se ha descrito previamente que las mujeres seropositivas para Ac-AQP4 cursan con mayor discapacidad y asociación con enfermedades autoinmunes^{9,12,19,21}, en este caso se encontró una calificación de discapacidad mayor en pacientes que tenían serología positiva para Ac-AQP4.

En un estudio multicéntrico en Francia, Japón, Estados Unidos y Reino Unido, se presentó una alta frecuencia de síntomas de tronco encefálico, manifestados por vómito e hipo en pacientes de raza no caucásica con NMO²². En nuestro estudio, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron medulares (sensitivas [n = 25] y motoras [n = 26]), seguidas de NO bilateral (n = 15). No se evidenciaron manifestaciones clínicas de síndrome del área postrema o síndrome diencefálico, lo cual es compatible con la información presentada por el primer estudio local de la ciudad de Bogotá¹².

Previamente también se ha descrito la participación de patologías autoinmunitarias concomitantes a la NMO, en nuestro estudio se indagó la presencia de patologías autoinmunes, sin embargo, solo se evidenciaron seis casos (n = 6), cuatro de síndrome Sjögren (n = 4) y dos de síndrome

Tabla 3 Distribución de las variables demográficas y clínicas, según resultados de serología para Ac-AQP4

Variable	Población total (n = 35)	Seropositivos Ac-AQP4 (n = 20)	Seronegativos Ac-AQP4 (n = 15)	Valor p
Edad, mediana (P25-P75)	50 (28-56)	46 (34-54)	30 (29-48)	0,234
Sexo, mujeres	26	15	11	0,664
Edad de inicio, mediana (P25-P75)	46,5 (34,2-54)	49 (39-56)	40 (29-48,2)	0,031*
<i>Manifestaciones clínicas</i>				
Motor	25	16	9	0,163
Sensitivo	26	14	12	0,625
Esfínteres	13	7	6	0,696
Tronco encefálico	11	6	5	0,899
Neuritis óptica unilateral	6	5	1	0,617
Neuritis óptica bilateral	15	10	5	0,321
Neuritis óptica uni-bilateral	21	15	6	0,036*
<i>Discapacidad EDSS</i>				
< 5	15	6	9	0,264
> 5	20	15	5	
<i>Enfermedad autoinmune asociada</i>				
Síndrome Sjögren	4	3	1	-
Síndrome antifosfolípido	2	2	-	-

* p significativa < 0,05.

Tabla 4 Distribución de los hallazgos imagenológicos, según resultados de serología para Ac-AQP4

Hallazgos según región anatómica	Población total (n = 35)	Seropositivos Ac-AQP4 (n = 20)	Seronegativos Ac-AQP4 (n = 15)	Valor p
<i>Cerebrales</i>				
Nervio óptico (uni-bilateral)	21	15	6	0,033
Quiasma óptico	5	3	2	0,256
Lesiones diencefálicas	6	2	4	0,567
Periacueductal	8	3	5	0,345
Tronco encefálico	9	3	6	0,877
Lesiones hemisféricas	12	7	5	0,567
Cuerpo calloso	5	2	3	0,678
<i>Lesiones en cordón medular</i>				
Cervicales	22	12	10	0,455
Torácicas	24	12	11	0,544
MTLE	21	13	8	0,345

antifosfolípido (n = 2). Número que coincide con reportes previamente publicados²³; en el estudio de Reyes et al.¹², realizado también en Colombia, no se encontraron patologías autoinmunes asociadas. Sin embargo, se documentó la presencia de anticuerpos antinucleares positivos, hallazgo documentado frecuentemente en pacientes con NMO, sin cumplir criterios de LES, así como la presencia de anti-DNA, ANCAS y anti-RO; estos hallazgos fueron aislados en pruebas inmunológicas sin configurar o cumplir criterios para diagnóstico de patologías inflamatorias autoinmunes en este estudio.

En un estudio multicéntrico realizado en Francia, Alemania, Turquía y Reino Unido, se observó una relación entre la edad de inicio tardía de la enfermedad en pacientes con Ac-AQP4 positivo y un alto riesgo de discapacidad motora. Pacientes con un inicio tardío mayores de 50 años presentan

una prevalencia de mielitis longitudinalmente extensa de 66%, en comparación con NO 28%^{24,25}. En nuestra población, la mayoría de los pacientes con NMO Ac-AQP4 positivos eran mayores de 50 años, asociada a lesiones de cordón medular y MTLE.

Encontramos algunas diferencias en las características clínicas e imagenológicas, pero solo la edad y el compromiso de nervio óptico mostraron diferencia estadísticamente significativa (p = 0,03).

Las principales fortalezas de este estudio son la integración de datos de pacientes de dos centros de referencia de la ciudad de Bogotá, Colombia; la presentación de datos demográficos, clínicos e imagenológicos de gran relevancia para la patología y la inclusión y análisis de resultados, según serología para Ac-AQP4. Las principales limitaciones están relacionadas con la naturaleza retrospectiva de la

recolección de datos, que implica la ausencia de información en algunos registros clínicos y en ocasiones poca claridad en el diagnóstico, lo que llevó a retirar a algunos pacientes elegibles de la base de datos. Los sesgos de información y medición a los que pudo haber lugar, se controlaron con revisión cruzada de los registros clínicos, y cuando estaba disponible, la revisión de laboratorios y registros imagenológicos en las dos instituciones.

Una muestra de pacientes más grande es necesaria para analizar si el sero estado permite separar este desorden como dos entidades diferentes. El grupo seronegativo debe ser evaluado para otros anticuerpos (anti-aquaporina 1 y 9, anti-MOG), e incluso considerar volver a evaluar los AQP4 en caso de haber sido tomados posterior al manejo inmunosupresor y analizados mediante una técnica diferente al análisis basado en células (por microscopía o detección basada en citometría de flujo).

Conclusión

La seropositividad del Ac-AQP4 en pacientes con esta patología parece relacionarse con características clínicas, imagenológicas y de laboratorio particulares; en este estudio encontramos diferencias estadísticamente significativas en la edad de inicio y el compromiso de nervio óptico (uni o bilateral), pero deben ser estudiadas de manera más detallada en poblaciones más amplias.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Alvarenga MP, Schmidt S, Papais Alvarenga RM. Epidemiology of neuromyelitis optica in Latin America. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2017;3:1–8, <http://dx.doi.org/10.1177/2055217317730098>.
- Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: Clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol.* 2014, <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12271>.
- Jacob A, McKeon A, Nakashima I, Sato DK, Elson L, Fujihara K, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:922–30, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-302310>.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85:177–89, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>.
- Mader S, Brimberg L. Aquaporin-4 Water Channel in the Brain and Its Implication for Health and Disease. *Cells.* 2019;8:90, <http://dx.doi.org/10.3390/cells8020090>.
- Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, Linaker S, Solomon T, Das K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol.* 2017;264:2088–94, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-017-8596-7>.
- Antonio-Luna E, Acosta-Castillo GI, Ortiz-Maldonado JF, Estrada-Galindo A, Corona T, Flores J, et al. Comparison of neuromyelitis optica spectra according to AQP4 antibody serostatus in a Mexican referral centre. *Rev Neurol.* 2017;65:311–21.
- Kunadison S, Tungkasereerak C, Saetang S, Mekawichai P. Comparison of clinical features between aquaporin-4 antibody seropositive and seronegative patients in neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Asia.* 2018;23:55–9.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation.* 2012;9:14.
- Siritho S, Apiwattanakul M, Nakashima I, Takahashi T, Fujihara K, Prayoonwivat N. Features of anti-aquaporin 4 antibody-seronegative Thai patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: a comparison with seropositive cases. *J Neurol Sci.* 2014;341(1-2):17–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.03.033>.
- Traboulsee A, Greenberg B, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, et al. Efficacy and safety of satralizumab monotherapy for relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): results from SAKuraStar, a double-blind placebo-controlled Phase 3 clinical study. *ECTRIMS Online Library.* 2019.
- Reyes MA, Navas Granados ÁV, Ramírez SF. Espectro de neuromielitis óptica en Colombia, primera caracterización clínico imagenológica en tres centros de Bogotá. *Acta Neurol Colomb.* 2016;32:190–202.
- Papais-Alvarenga RM, Ferreira Vasconcelos CC, Carra A, Soto de Castillo I, Florentin S, Díaz de Bedoya FH, et al. Central nervous system idiopathic inflammatory demyelinating disorders in South Americans: A descriptive, multicenter, cross-sectional study. *PLoS One.* 2015;10, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0127757>.
- Etamadifar M, Nasr Z, Khalili B, Taheroun M, Vosoughi R. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mult Scler Int.* 2015, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/174720>.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurology.* 2015;85:177–89.
- Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: A multicenter analysis. *Arch Neurol.* 2012, <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2012.314>.
- Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmun Rev.* 2018;17:195–200, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.001>.
- Hor JY, Lim TT, Chia YK, Ching YM, Cheah CF, Tan K, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder in the multi-ethnic Penang Island Malaysia, and a review of worldwide prevalence. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;19:20–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2017.10.015>.
- Dutra BG, Da Rocha AJ, Hoffmann Nunes R, Martins Maia AC Jr. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis. *Radiographics.* 2018;38:169–93, <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2018170141>.

20. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014;261:1–16, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-013-7169-7>.
21. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite MI, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler J*. 2015;21:845–53, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458515572406>.
22. Kremer L, Mealy M, Jacob A, Nakashima I, Cabre P, Bigi S, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: A multicenter study of 258 patients. *Mult Scler J*. 2014;20:843–7, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458513507822>.
23. Pereira WL, Reiche EM, Kallaur AP, Kaimen-Maciel DR. Epidemiological, clinical, and immunological characteristics of neuromyelitis optica: A review. *J Neurol Sci*. 2015;355:7–17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.05.034>.
24. Collongues N, Marignier R, Jacob A, Leite MI, Siva A, Paul F, et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler J*. 2014;20:1086–94, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458513515085>.
25. Seok JM, Cho HJ, Ahn SW, Cho EB, Park MS, Joo IS, et al. Clinical characteristics of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter retrospective study in Korea. *Mult Scler J*. 2017;23:1056–748, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458516685416>.