

以脊髓半切综合征为首发表现的视神经脊髓炎谱系疾病一例报道并文献复习

李兰馨, 王澜静, 裴海涛*

青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年10月9日; 录用日期: 2022年11月7日; 发布日期: 2022年11月14日

摘要

目的: 探讨视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)的临床特点, 提高对此疾病的认识。方法: 报道并回顾性分析1例以脊髓半切综合征(Brown-Séquard Syndrome)为首发症状NMOSD患者的临床资料, 并结合文献进行复习。结果: 青年女性, 首发症状表现为右侧肢体无力及左侧感觉异常, 颈椎MRI显示C3-4水平颈髓内可见片状长T2、压脂像异常高信号, 相应区域脊髓轻度肿胀增粗, 脑脊液水通道蛋白4 (AQP4)抗体阳性; 两次分别予大剂量甲泼尼龙冲击治疗后症状明显改善。结论: NMOSD临床特征和影像学表现具有多样性。

关键词

视神经脊髓炎谱系疾病, 脊髓半切综合征, AQP4

Neuromyelitisoptica Spectrum Disease with Brown-Séquard Syndrome as the Initial Presentation: A Case Report and Literature Review

Lanxin Li, Lanjing Wang, Haitao Pei*

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Oct. 9th, 2022; accepted: Nov. 7th, 2022; published: Nov. 14th, 2022

*通讯作者 Email: peihtao@163.com

Abstract

Objective: To investigate the clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disease (NMOSD) and to improve the understanding of this disease. **Methods:** The clinical data of one case with brown-Sequard Syndrome as the first symptom of NMOSD were reported and analyzed retrospectively, and the literature was reviewed. **Results:** In this young woman, the initial symptoms were weakness of the right limbs and left paresthesia. MRI of cervical spine showed long T2 in the cervical medullary at C3-4 level, abnormal high signal of lipid pressure image, mild swelling and thickening of spinal cord in corresponding area, and positive antibody of aquaporin 4 (AQP4) in cerebrospinal fluid. The symptoms were significantly improved after treatment with high dose methylprednisolone. **Conclusion:** The clinical features and imaging manifestations of NMOSD are diverse.

Keywords

Neuromyelitis Optica Spectrum Disease, Brown-Séquard Syndrome, AQP4

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一组自身免疫介导的以视神经和脊髓受累为主的中枢神经系统(central nervous system, CNS)炎性脱髓鞘疾病,临床上多以严重的视神经炎(optic neuritis, ON)和纵向延伸的长节段横贯性脊髓炎(longitudinally extensive transverse myelitis, LETM)为主要临床特征[1]。

脊髓半切综合征(Brown-Séquard Syndrome, BBS),是一种由脊髓半损伤引起的神经系统疾病,表现为病损水平及以下同侧上运动神经元瘫和深感觉、精细触觉欠缺,伴对侧痛温觉消失[2]。BSS 通常与创伤有关,极少出现在 NMOSD 中[3] [4] [5] [6]。

我院近期收治了 1 例第一次入院首发表现为右侧脊髓半切综合征(Brown-Séquard Syndrome, BSS)的视神经脊髓炎谱系疾病,现报道其病例特点,并结合文献进行复习,以提高对该疾病的临床认识。

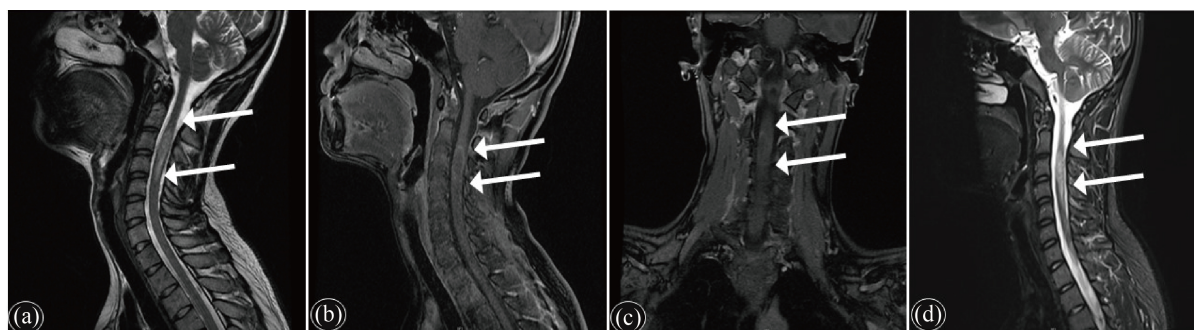
2. 病例资料

患者女性,住院号:1693xxx,23岁,因“左侧肢体麻木,右侧肢体无力7天”于2020年01月15日入院。患者于2020年12月9日患者无明显原因出现左下肢麻木,继而出现右侧肢体无力,表现为抬举、持物不能,后出现左上肢麻木,伴颈背部疼痛,低头时感右侧颈肩部放射痛,无言语不清,无头痛、头晕,无恶心、呕吐,无意识障碍,无大小便失禁,无发热。遂来我院就诊,以“脊髓病”收入我科。既往体健,否认肝炎病史,无结核病史,否认疟疾病史,否认密切接触史,否认高血压、心脏病史,否认糖尿病、脑血管疾病、精神疾病史,否认手术史,无外伤史,无输血史,无药物及食物过敏史。既往体健。个人史、家族史无特殊。入院查体:体温36.5℃,心率64次/分,呼吸17次/分,血压125/73 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。皮肤黏膜无苍白、黄染,水肿,全身浅表淋巴结未触及肿大。双肺呼吸音清,无

干湿性啰音。心律齐，各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软，肝脾肋下未及。神经系统查体：神志清，言语流利，高级认知功能未见明显异常。双侧瞳孔等大等圆，直径约 3.0 mmHg，直接及间接对光反射存在，眼球各向活动自如，无眼震。面部感觉双侧对称存在。咀嚼有力，张口下颌无偏斜。面纹对称，闭目有力。双耳听力正常，Weber 试验居中，双侧 Rinne 试验气导>骨导。悬雍垂居中，咽反射存在，伸舌居中。转颈、耸肩有力。右上肢近端肌力 3 级，远端肌力 3 级。右下肢肌力 4 级，右侧肢体肌张力略高，无肌萎缩。左侧指鼻试验、跟膝胫试验稳准，无自主运动。左侧 T6 平面以下针刺痛觉、触觉、音叉振动觉、关节位置觉、关节运动觉减退。右侧腱反射活跃，右侧踝阵挛(+)，右侧 Babinski 征(+)。颈强直(-)，Kernig 征(-)，Brudzinski 征(-)。

患者入院辅助检查：① 甲功五项：促甲状腺激素 0.255 mIU/L (正常参考值：0.27~4.20)，抗核抗体及滴度测定：滴度 1:100 (正常参考值：<1:100)，抗核抗体弱阳性。血常规 + CRP、电解质、免疫球蛋白测定、血同型半胱氨酸、血沉、C 反应蛋白、抗 O 和类风湿因子未见明显异常。② 脑脊液(2020-12-22)：压力 120 mmH₂O (1 mmH₂O = 0.0098 kPa)，无色澄清。脑脊液葡萄糖 4.45 mmol/L (参考值：2.2~3.9)，脑脊液 AQP4 抗体 1:100 (+)，脑脊液常规检查、脑脊液免疫球蛋白测定、脑脊液腺苷脱氨酶、脑脊液细菌涂片三项检测未见明显异常。③ 颅脑 MR 平扫成像(2020-12-14)：未见明显异常。颈椎 MR 平扫(2020-12-14)：颈 3-4 椎体及椎间隙水平颈髓内可见片状长 T2、压脂像异常高信号，边界欠清，相应区域脊髓轻度肿胀增粗(图 1(a))。颈椎 MR 增强扫描(2020-12-15)：颈 3-4 椎体及椎间隙水平颈髓内可见片状长 T1 信号影，边界欠清，边缘可见强化，相应区域脊髓轻度肿胀增粗(图 1(b)，图 1(c))。

初步诊断为视神经脊髓炎谱系病后，于 2020-12-15 予患者激素冲击治疗(甲泼尼龙 1 g·Qd 静脉滴注 5 d)，后逐渐减量至 50 mg 时改为口服醋酸泼尼松片，缓慢减量，至泼尼松 10 mg 并联合硫唑嘌呤片 50 mg Qd 维持治疗。复查颈椎 MR 平扫(2020-12-21)：颈 3-4 椎体及椎间隙水平颈髓内可见片状长 T2、压脂像异常高信号，边界较前 2020.12.14MR 清晰，范围略减小，相应区域脊髓轻度肿胀增粗病，病灶较前范围减小(图 1(d))。同时予针灸理疗等康复治疗，后患者肌力恢复。同时康复上给予针灸理疗等康复治疗，后患者肌力恢复。2021-01-14 患者出院。1 年后，2022-01-22 患者因“反复呕吐、呃逆、嗝气伴头晕 1 周”以最后区综合征复发并第二次入院。期间随访患者未再复发肢体麻木无力。



注：颈 3-4 水平颈髓内可见长 T2、压脂像高信号(a)；矢状位和冠状位分别可见颈 3-4 水平颈髓片状长 T1 信号影，边缘可见强化(b)，(c)；颈 3-4 水平病灶较前吸收(d)

Figure 1. MRI First admission cervical MRI

图 1. 第一次入院颈椎

3. 讨论

视神经脊髓炎(Neuromyelitis optica, NMO)是一种水通道蛋白 4 (Aquaporin-4, AQP4)介导的中枢神经系统(Central nervous system, CNS)自身炎性免疫性脱髓鞘疾病，它累及星形胶质细胞，继而导致继发性脱

髓鞘和神经退行性变[7]。19世纪, NMO 被命名为 Devic's disease, 长期以来被认为是多发性硬化症(MS)的一种亚型, 发病机制不清[8]。2004年, AQP4 IgG 抗体的发现使人们得以区分 NMO 和 MS [9], AQP4 作为特异性抗体诊断 NMOSD 的灵敏度为 73%, 特异度为 91%, 成为诊断该疾病的标准之一。后来 NMO 的各种表现形式被逐例报道后, 这些各种表型在 2007 年被合并命名为 NMO 谱系障碍(NMOSD) [1]。2015年, 国际视神经脊髓炎诊断小组(The international panel for NMO diagnosis, IPND)就该疾病制定了新的诊断标准, 以 AQP4-IgG 作为分层, 阳性和阴性情况其诊断要求不同[10]。NMOSD 在亚洲人口的发病率为 0.39~0.6/10 万人年, 女性较男性多发, 发病率和患病率在中年人中达到顶峰[11]。

脊髓病变在 NMOSD 中占据主导地位。急性期 NMOSD 脊髓 MRI 病灶在矢状位多呈长节段病变(≥ 3 个椎体节段), 颈段及颈胸段多受累; 轴位呈横贯性且病灶优先累及脊髓中央灰质, 少部分位于白质, 这与脊髓灰质中 AQP4 在中央管室管膜细胞附近的灰质和胶质细胞突起中大量存在相对应[12] [13] [14]。脊髓半切综合征(Brown-Séquard Syndrome, BBS)指脊髓的半损伤引起的脊髓病损, 表现为病损平面以下同侧肢体上运动神经元性瘫、深感觉并精细触觉障碍、血管舒缩功能障碍, 对侧肢体痛温觉消失的临床综合征。若病灶累及颈椎或交感神经胸干, 也可导致霍纳综合征(Horner's syndrome) [2]。BBS 最早于 1849 年由 Charles-Édouard Brown-Séquard 提出[15], 在穿透性、钝性外伤中多见, 其次可见于脊髓缺血、腰椎间盘突出及脊髓肿瘤等非创伤性损伤[5] [16] [17] [18] [19] [20]。NMOSD 多表现为纵向延伸的长节段横贯性脊髓炎, 以 BBS 起病的病例十分罕见。以“neuromyelitisoptica” “Brown-Séquard Syndrome” 主题词结合自由词检索 PubMed、GeenMedical 数据库, 以“视神经脊髓炎” “脊髓半切综合征” 为中文检索词检索中国知网、万方数据库, 我们检索到两例病例。宋等[21]报道了一例 66 岁晚发型老年女性患者, 该患者首发表现为左侧脊髓半切综合征(BSS), 7 个月后复发表现为右侧 BSS。首发颈椎 MRI 示 C2-5 椎体水平脊髓小片状中轻度强化, 边界不清; AQP4-IgG: 血清(+), CSF(+), 1:10。复发颈椎 MRI: C2-5 椎体水平脊髓小片状半圆形高信号影。AQP4-IgG: 血清(++), CSF 阴性。Sadaf 等[22]报道了 1 例 24 岁男性 NMOSD 合并系统性红斑狼疮患者, 以右侧 BBS 并霍纳综合征为复发表现, 颈椎 MRI T1 示脊髓肿胀, T2 示高信号; AQP4-IgG: 血清(+). 本例患者为青年女性, 首发表现为右侧 BBS, 复发为最后区综合征, 首发颈椎 MRI 示 T2 颈 3-4 水平高信号(1); 增强 MRI T1 示颈 3-4 椎体水平片状长信号影, 边缘可见强化(图 1), AQP4-IgG: CSF(+). NMOSD 青年女性多发[11], 三例表现为 BBS 的患者中, 两例患者为青年患者, 两例患者为女性患者, 大致符合 NMOSD 的发病规律。其中宋[21]报道的病例为晚发型 NMOSD 患者, 晚发型 NMOSD (首发年龄 ≥ 50 岁)约占发病人群的 30%, 有文献报道提示晚发型 NMOSD 患者更容易脊髓受累, 且发病年龄与扩大残疾状况量表(EDSS)评分之间存在显著的正相关关系[23] [24]。宋等[21]报道的患者首发后未遗留明显后遗症, 复发后遗留肢体麻木; Sadaf 等[22]报道的病例未开始随访; 本例患者为青年女性, 首发出院后随访未遗留明显后遗症。这也可能一定程度上佐证了 NMOSD 患者的发病年龄与 EDSS 评分之前存在正相关, 也即以 BBS 起病 NMOSD 患者的发病年龄越大, 其神经功能缺损程度越严重, 同理以 BBS 起病的 NMOSD 患者亦然。但因病例少, 以 BBS 起病 NMOSD 患者的发病年龄和 EDSS 评分是否存在确切正相关仍需进一步探索。

NMOSD 患者可合并多种自身免疫性疾病, 如系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征(SS)、桥本甲状腺炎、哮喘、风湿性关节炎等; 同时约近 50% AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者存在多种针对细胞抗原的自身抗体, 如血清抗核抗体(ANAs)、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、甲状腺过氧化酶抗体(TPO) [25] [26] [27] [28]。Sadaf 等[22]报道的病例即罹患 NMOSD 合并系统性红斑狼疮、血清 dsDNA 抗体(+). 本例患者亦有血清 ANAs(+). 多个报告描述了 NMOSD 和其他自身免疫性疾病共同发生可能的关联, 提出了遗传因素和自身免疫的内环境、促进 NMOSD 发病的风湿血管病变的免疫病理机制假说[26] [28], 甚至有研究提示 NMO 可能是多系统风湿病的一种中枢神经系统并发症[29]。有文献研究报道, 虽然 NMOSD 伴或不伴自身免

疫性疾病的临床表现几乎相似,但合并自身免疫性疾病的 NMOSD 中脊髓炎更常见[30]。Sadaf 等[22]报道的病例与本病例均合并自身免疫性疾病和血清自身抗体(+),且以 BBS 起病,脊髓炎症状明显,也一定程度上印证了该研究结果。到目前, NMOSD 和其他自身免疫疾病两者具体关联及临床更深层的意义仍悬而未决,确切情况仍需更多的研究来探索。

NMOSD 特点为高复发、高致残,高达 90%的病程呈多时相,其中 40%~60%的在 1 年内复发,约 90%的患者在 3 年内复发[11]。宋等[21]报道的病例首发左侧 BSS,7 个月后复发表现为右侧 BSS; Sadaf 等[22]报道的病例 11 岁时有双侧 ON 病史,24 岁时复发表现为右侧 BBS 并霍纳综合征,期间 13 年无复发;本例患者首发表现为侧 BBS,1 年后因最后区综合征复发。NMOSD 复发率的多样性在表现为 BSS 的 NMOSD 里可见一斑。但亦因病例少, NMOSD 病程时相与表现为 BSS 的 NMOSD 之间是否关联仍需进一步研究。

NMOSD 的治疗急性期以静脉大剂量注射糖皮质激素为主,需衔接序贯治疗药物[13] [31] [32] [33] [34]。激素冲击疗效不佳、激素不耐受,或视功能损害严重、AQP4 抗体滴定度的患者,建议早期行血浆置换及静脉注射免疫球蛋白治疗,以促进恢复[13] [31]。单克隆抗体药物及免疫抑制剂,如萨特利珠单抗、利妥昔单抗、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤等药物在 NMOSD 中也被证实发挥着不可替代的作用[13] [35]。宋等[21]报道的病例因其有糖尿病且血糖控制不佳,两次发作均予人免疫球蛋白静脉滴注; Sadaf 等[22]报道的病例予激素冲击未见好转,血浆置换后肌力好转;本例患者接受中大剂量激素冲击治疗后患者病情恢复,且首发与复发两次治疗结束后未遗留后遗症。

4. 结论

综上,本论著报道并回顾性分析了以 BBS 为表现的 NMOSD 患者的病例资料,以 BBS 为首发表现的 NMOSD 临床上少见,如遇类似患者,需警惕患者是否罹 NMOSD,在完善常规胸椎腰椎 MRI 的情况下,需完善血清或脑脊的 AQP4 抗体检查。另外 NMOSD 合并自身免疫抗体阳性的患者可能意味着机体更深层次的免疫紊乱,早期足量的免疫治疗和进一步的研究至关重要。

参考文献

- [1] Wingerchuk, D.M., Lennon, V.A., Lucchinetti, C.F., et al. (2007) The Spectrum of Neuromyelitis Optica. *The Lancet Neurology*, **6**, 805-815. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70216-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70216-8)
- [2] Shams, S. and Arain, A. (2022) Brown Sequard Syndrome. StatPearls, Treasure Island.
- [3] Alrabiah, A.A., Alskait, G.A., Alwakeel, T.S., et al. (2021) Conservative Management of Traumatic Brown-Séquard Syndrome: A Case Report. *The American Journal of Case Reports*, **22**, e930036. <https://doi.org/10.12659/AJCR.930036>
- [4] Mccarron, M.O., Flynn, P.A., Pang, K.A., et al. (2001) Traumatic Brown-Séquard-Plus Syndrome. *Archives of Neurology*, **58**, 1470-1472. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.9.1470>
- [5] Rascón-Ramírez, F., Avelillas-Chasín, J.M., Trondin, A., et al. (2018) Brown-Séquard Syndrome and Cervical Post-Traumatic Subarachnoid Hematoma. *Neurocirugía (English Edition)*, **29**, 209-212. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2017.09.002>
- [6] Rosario-Concepción, R.A., Pérez, J.C., Jiménez, C., et al. (2018) Delayed Diagnosis of Traumatic Gunshot Wound Brown-Sequard-plus Syndrome Due to Associated Brachial Plexopathy. *Spinal Cord Series and Cases*, **4**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1038/s41394-018-0075-6>
- [7] Kawachi, I. and Lassmann, H. (2017) Neurodegeneration in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **88**, 137-145. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313300>
- [8] Jarius, S. and Wildemann, B. (2019) The History of Neuromyelitis Optica. Part 2: "Spinal Amaurosis", or How It All Began. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, Article No. 280. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1594-1>
- [9] Lennon, V.A., Wingerchuk, D.M., Kryzer, T.J., et al. (2004) A Serum Autoantibody Marker of Neuromyelitis Optica: Distinction from Multiple Sclerosis. *The Lancet*, **364**, 2106-2112. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17551-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17551-X)
- [10] Wingerchuk, D.M., Banwell, B., Bennett, J.L., et al. (2015) International Consensus Diagnostic Criteria for Neuro-

- myelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurology*, **85**, 177-189. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>
- [11] Papp, V., Magyari, M., Aktas, O., *et al.* (2021) Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Neurology*, **96**, 59-77.
- [12] Ciccarelli, O., Cohen, J.A., Reingold, S.C., *et al.* (2019) Spinal Cord Involvement in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *The Lancet Neurology*, **18**, 185-197. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30460-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30460-5)
- [13] 黄德晖, 吴卫平, 胡学强. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021 版) [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(6): 423-436.
- [14] Hayashida, S., Masaki, K., Yonekawa, T., *et al.* (2017) Early and Extensive Spinal White Matter Involvement in Neuromyelitis Optica. *Brain Pathology*, **27**, 249-265. <https://doi.org/10.1111/bpa.12386>
- [15] Rengachary, S.S., Colen, C. and Guthikonda, M. (2008) Charles-Edouard Brown-Séguard: An Eccentric Genius. *Neurosurgery*, **62**, 954-964. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000318182.87664.1f>
- [16] Miranda, P., Gomez, P., Alday, R., *et al.* (2007) Brown-Sequard Syndrome after Blunt Cervical Spine Trauma: Clinical and Radiological Correlations. *European Spine Journal*, **16**, 1165-1170. <https://doi.org/10.1007/s00586-007-0345-7>
- [17] Cai, D.Z., Liu, G., Wolf, C.F., *et al.* (2018) Brown-Séguard Syndrome Caused by Blunt Cervical Trauma with Radiographic Correlation. *Asian Journal of Neurosurgery*, **13**, 130-132. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.224833>
- [18] Issaivanan, M., Nhlane, N.M., Rizvi, F., *et al.* (2010) Brown-Séguard-plus Syndrome Because of Penetrating Trauma in Children. *Pediatric Neurology*, **43**, 57-60. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.03.016>
- [19] Guan, Q., Xing, F., Long, Y., *et al.* (2018) Cervical Intradural Disc Herniation: A Systematic Review. *Journal of Clinical Neuroscience*, **48**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.10.024>
- [20] Belo, D., Teixeira, J.C. and Lavrador, J.P. (2020) Postoperative Brown-Séguard Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Journal of Surgical Case Reports*, **2020**, rjaa460. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjaa460>
- [21] 宋亚雪, 孟彦宏, 贾阳娟, 等. 表现为脊髓半切综合症的视神经脊髓炎谱系疾病 1 例报告[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(3): 188+201.
- [22] Iftikhar, S., Mahmood, A. and Hashmat, M. (2020) Neuromyelitis Optica as an Initial Presentation of Systemic Lupus Erythematosus in a Young Male. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **30**, 321-323. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2020.03.321>
- [23] Seok, J.M., Cho, H.J., Ahn, S.W., *et al.* (2017) Clinical Characteristics of Late-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Multicenter Retrospective Study in Korea. *Multiple Sclerosis*, **23**, 1748-1756. <https://doi.org/10.1177/1352458516685416>
- [24] Carnero Contentti, E., Daccach, M.V., Soto de Castillo, I., *et al.* (2020) Clinical Features and Prognosis of Late-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders in a Latin American Cohort. *Journal of Neurology*, **267**, 1260-1268. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09699-2>
- [25] 姜红, 何洋, 杨亭亭, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病全身表现分析及其机制探讨[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(9): 795-799.
- [26] Wingerchuk, D.M. and Weinshenker, B.G. (2012) The Emerging Relationship between Neuromyelitis Optica and Systemic Rheumatologic Autoimmune Disease. *Multiple Sclerosis*, **18**, 5-10. <https://doi.org/10.1177/1352458511431077>
- [27] Jarius, S., Jacobi, C., de Seze, J., *et al.* (2011) Frequency and Syndrome Specificity of Antibodies to Aquaporin-4 in Neurological Patients with Rheumatic Disorders. *Multiple Sclerosis*, **17**, 1067-1073. <https://doi.org/10.1177/1352458511403958>
- [28] Pereira, W., Reiche, E.M.V., Kallaur, A.P., *et al.* (2017) Frequency of Autoimmune Disorders and Autoantibodies in Patients with Neuromyelitis Optica. *Acta Neuropsychiatrica*, **29**, 170-178. <https://doi.org/10.1017/neu.2016.49>
- [29] Asgari, N., Jarius, S., Laustrup, H., *et al.* (2018) Aquaporin-4-Autoimmunity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Predominantly Population-Based Study. *Multiple Sclerosis*, **24**, 331-339. <https://doi.org/10.1177/1352458517699791>
- [30] Shahmohammadi, S., Doosti, R., Shahmohammadi, A., *et al.* (2019) Autoimmune Diseases Associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Literature Review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **27**, 350-363. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.11.008>
- [31] Sherman, E. and Han, M.H. (2015) Acute and Chronic Management of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Current Treatment Options in Neurology*, **17**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1007/s11940-015-0378-x>
- [32] Bradl, M., Kanamori, Y., Nakashima, I., *et al.* (2014) Pain in Neuromyelitis Optica—Prevalence, Pathogenesis and Therapy. *Nature Reviews Neurology*, **10**, 529-536. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.129>
- [33] Chan, K.H. and Lee, C.Y. (2021) Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *International Journal of*

Molecular Sciences, **22**, Article No. 8638. <https://doi.org/10.3390/ijms22168638>

- [34] Wynford-Thomas, R., Jacob, A. and Tomassini, V. (2019) Neurological Update: MOG Antibody Disease. *Journal of Neurology*, **266**, 1280-1286. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9122-2>
- [35] Carnero Contentti, E. and Correale, J. (2021) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 208. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02249-1>