



Non-Arteritik Anterior İskemik Optik Nöropatiyi Taklit Eden Geç Başlangıçlı Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu–Olgu Sunumu

Late-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Mimicking a Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy–Case Report

Lech Sedlak*,**, Marta Swierczynska*,**, Dorota Wygledowska Promienska*,**

*Silezya Tıp Üniversitesi, Katowice Tıp Bilimleri Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Katowice, Polonya

**Silezya Tıp Üniversitesi, Kornel Gibiński Üniversitesi Klinik Merkezi, Oftalmoloji Anabilim Dalı, Katowice, Polonya

Öz

Altmış yaşında kadın hasta, sol gözde (OS) ağrı olmaksızın görme keskinliğinde azalma şikayeti ile acil servise başvurdu. Klinik tablo, statik perimetri, floresein anjiyografi, görsel uyartılmış potansiyeller ve beyin ve orbitanın manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçlarına dayanarak hastaya sol gözde non-arteritik anterior iskemik optik nöropati tanısı kondu. Hasta altı ay sonra sağ gözde (OD) görmede azalma olduğunu bildirdi. OD'de en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 5/10 idi. Akuaporin-4'e karşı immünoglobulin G antikörünün pozitif olması ve gadolinyum kontrastlı MRG'de optik sinirler ve optik kiazmada enflamasyon izlenmesi nedeniyle geç başlangıçlı nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu tanısı kondu. Yüksek doz intravenöz metilprednizolon tedavisini takiben oral tedaviye geçildi ve doz azaltılarak kesildi. Nüks riskini azaltmak için oral azatioprin başlandı. Hasta taburcu edildiğinde OD'de EİDGK 5/5 idi. Hasta nöroloji ve oftalmoloji klinikleri tarafından takip edildi ve iki yıl boyunca nüks izlenmedi. Yaşlı hastalarda iskemik optik nöropatinin ayırıcı tanısında optik nöritli nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu, geç başlangıçlı NMOSB, optik nörit, anti-aquaporin 4 antikoru, AQP4

Abstract

A 60-year-old white woman presented to the emergency department with painless decrease of visual acuity in the left eye (LE). The diagnosis of a non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy in the LE was established based on the clinical picture and the results of static perimetry, fluorescein angiography, visual evoked potential, and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and orbit. Six months later, the patient reported visual impairment in the right eye (RE). Best corrected visual acuity (BCVA) in the RE was 5/10. Gadolinium-enhanced MRI showing inflammation of both optic nerves and the optic chiasm in correlation with positivity for immunoglobulin G antibody against aquaporin-4 led to the diagnosis of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder. High-dose intravenous methylprednisolone therapy followed by oral tapering was administered and oral azathioprine was started to reduce the risk of further relapse. At discharge, BCVA was 5/5 in the RE. The patient remains under the care of neurology and ophthalmology clinics, with no recurrences for two years. The possibility of neuromyelitis optica spectrum disorder with optic neuritis in older patients is important in the differential diagnosis of ischemic optic neuropathy.

Keywords: Neuromyelitis optica spectrum disorder, late-onset NMOSD, optic neuritis, anti-aquaporin 4 antibody, AQP4

Giriş

Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSB), ana patolojik bulguları santral sinir sisteminde (SSS) demiyelinizasyon ve astrosit kaybı olan karmaşık bir immün aracılı hastalıktır. Optik sinirleri, beyni, beyin sapını ve omuriliği tutabilir. En sık görülen klinik tablolar, multipl sklerozdan (MS) farklı olarak şiddetli, tekrarlayan optik nörit (ON) ve longitudinal yaygın transvers miyelit (LYTM) ataklarıdır. Akuaporin 4'e (AQP4) karşı gelişen immünoglobulin (Ig) G antikoru için serolojinin pozitif olmasının patolojik neden olduğu ve NMOSB için güvenilir bir biyobelirteç olduğu bulunmuştur.^{1,2}

Bildirilen NMOSB insidansı 100.000 kişide 0,05 ile 0,4 arasında değişmektedir.^{2,3} Bununla birlikte, bu veriler sınırlıdır, çünkü olguların %29'u başlangıçta hatalı şekilde MS tanısı almıştır. Tipik başvuru yaşı 32 ila 41 arasındadır ve kadınlarda daha sık görülür (NMOSB'li hastaların %70-90'ını kadınlar oluşturur).^{2,3} Başta Doğu Asya ve Afro-Karayip kökenli insanlar olmak üzere beyaz olmayan popülasyonda da daha sık görüldüğü

Cite this article as: Sedlak L, Swierczynska M, Promienska DW. Late-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Mimicking a Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy-Case Report. Turk J Ophthalmol 2023;53:192-196

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Marta Swierczynska, Silezya Tıp Üniversitesi, Katowice Tıp Bilimleri Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Katowice, Polonya

E-posta: m.swierczynska93@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-5734-2456
Geliş Tarihi/Received: 11.02.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.04.2023

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2023.72762

varsayılmaktadır.⁴ Elli yaşından sonra başlayan NMOSB, geç başlangıçlı NMOSB (GB-NMOSB) olarak adlandırılmaktadır. Bu son derece nadir görülen prezentasyonda nihai görme beklentisi daha kötü, özürüllük olasılığı ve mortalite oranı daha yüksektir.^{5,6,7}

Olgu Sunumu

Altmış yaşında beyaz ırktan kadın hasta 3 gündür sol gözde (OS) ani, ağrı olmaksızın görme keskinliğinde azalma şikayeti ile acil servise başvurdu. Travma, göz damlası kullanımı veya göz cerrahisi öyküsü yoktu. Hastanın sistemik öyküsünde hipertansiyon ve hipotiroidi şikayetlerinin tedavi ile kontrol altında olduğu öğrenildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) sağ gözde (OD) 5/5 ve OS'de 5/10 idi. Göz hareketleri ağrılı değildi. Solda relatif afferent pupilla defekti mevcuttu. Fundus muayenesinde OS'de diffüz optik disk ödemi saptanırken, sağ optik disk normal görünümdeydi ve çukurluk izlenmedi. Göz içi basıncı OD'de 18 mmHg ve OS'de 19 mmHg idi.

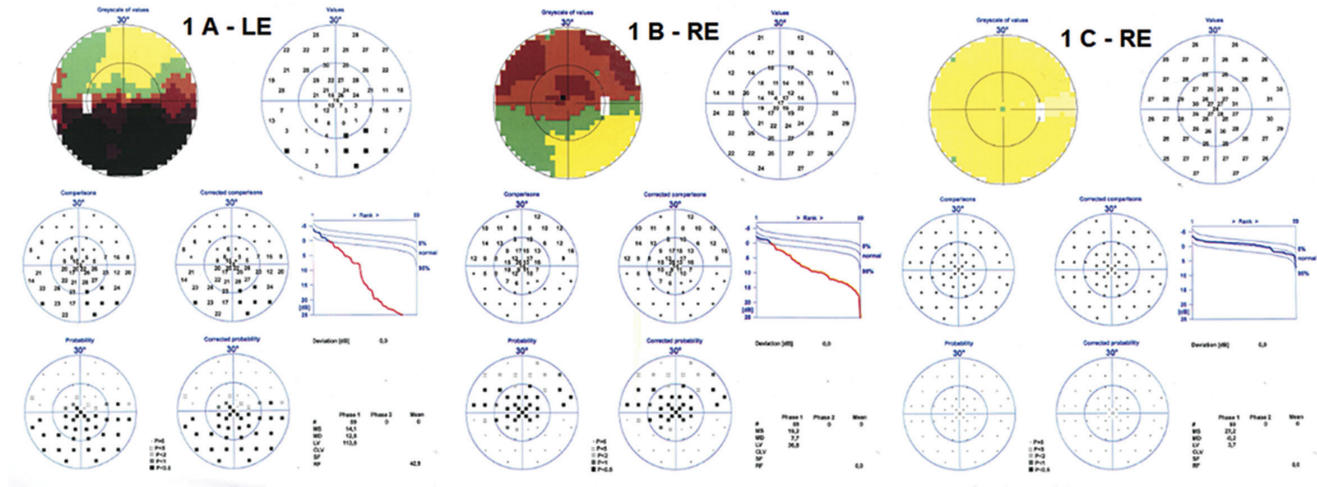
Hasta ileri tetkik için göz hastalıkları servisine alındı. Tam kan sayımı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, serum elektrolitleri, glukoz seviyesi, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, serum B₁₂ vitamini ve folat seviyeleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim, romatoid faktör, anti-nükleer antikor, anti-nötrofil sitoplazmatik antikor, çift sarmallı DNA ve anti-kardiyolipin antikorları dahil olmak üzere yapılan çeşitli tetkiklerin sonuçları normal sınırlar içerisindeydi. Anti-herpes simpleks virüs, *Borrelia burgdorferi* antikorları, hepatit B yüzey antijeni, anti-hepatit C virüs, HIV antikor/antijen kombo ve sifiliz için treponemal antikor testi dahil olmak üzere serolojik tetkik sonuçları negatifti. Total kolesterol (246 mg/dL, normal: 115-190), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL, 164 mg/dl, normal: <115) ve sitomegalovirüs IgG (376 AU/mL, normal: <6,0; IgM 0,08 AU/mL, normal: <0,85) sonuçları normal

aralığın dışındaydı. Nöroloji ve dahiliye konsültasyonlarında herhangi bir bulgu saptanmadı. Kan basıncı 110/75 mmHg idi. Beyin ve orbita manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) anlamlı bulgu yoktu. Bununla birlikte, hasta sadece kontrastsız tetkik yapılmasını kabul etti. Geçmişte olasılıkla kontrast maddeye karşı anafilaktik bir reaksiyon yaşadığını belirtti, ancak olayı tam olarak tanımlayamadı ve herhangi bir raporu yoktu.

Statik perimetride OS'de görme alanında (GA) alt yarılan defekt saptandı (Şekil 1A). OS'de floresein anjiyografide (FA), optik diskin temporalinde ödeme işaret eden hiperfloresans artışı ve kontrast kaçağı izlendi. OD'de görsel uyarılmış potansiyeller ("visual evoked potential", VEP) normal iken, OS P100 latansının arttığı (%120'ye kadar uzamış), 1° stimülasyondan sonra amplitüdün %25 olduğu ve 15 dakika sonra rezidüel yanıt olduğu izlendi (Şekil 2A, B). Bu sonuçların OS'de non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAİON) ile uyumlu olabileceği düşünüldü.

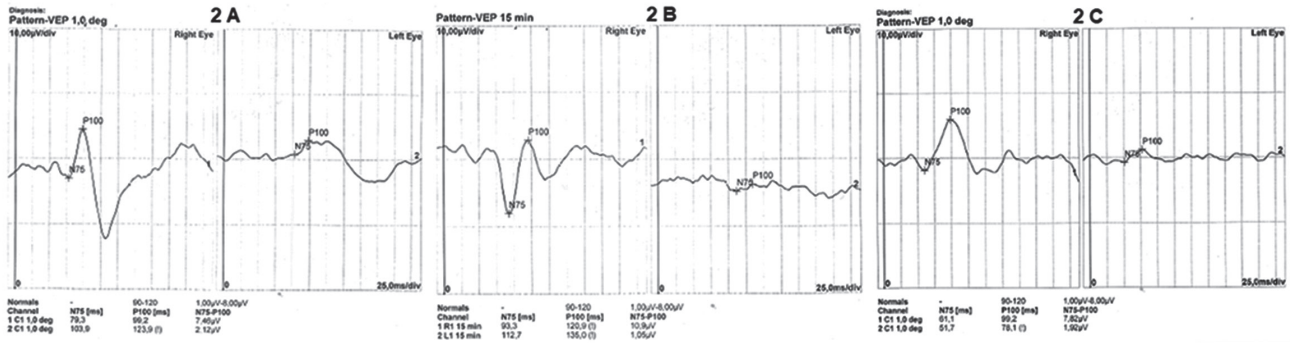
Hastaya yatış süresince sol göze günde 3 kez topikal brinzolamid ve 3 gün boyunca günde 1 g intravenöz metilprednizolon (İVMP) ve günde 2 kez 100 mg pentoksifilin verildi. Taburcu edilirken EİDGK sağ gözde 5/5 ve sol gözde 5/8 idi. Hasta ileri tetkik için kardiyojoloji, kalp-damar ve pulmonoloji kliniklerine yönlendirildi. İki hafta sonra hasta taburculuk sonrası izlem için göz polikliniğine başvurdu. OS'de EİDGK sadece ışık algısı düzeyindeydi. Sol optik sinirin atrofisini işaret eden şekilde VEP'te yanıt yoktu. Hasta, daha önce herhangi bir tanı almamasına rağmen tekrar nöroloji kliniğine yönlendirildi.

Altı ay sonra hasta, bu kez sağ gözde görmede azalma nedeniyle tekrar oftalmoloji kliniğine başvurdu. EİDGK sağ gözde 5/10 ve sol gözde ışık algısı düzeyindeydi. Fundoskopik muayenede sağ gözde optik diskin normal olduğu izlenirken, sol optik disk soluktu. Sol gözde arteriyel atenüasyon da izlendi. Genel fizik ve sistemik muayenesi ile laboratuvar tetkiklerinin sonuçları normal olarak değerlendirildi. Statik perimetride sağ

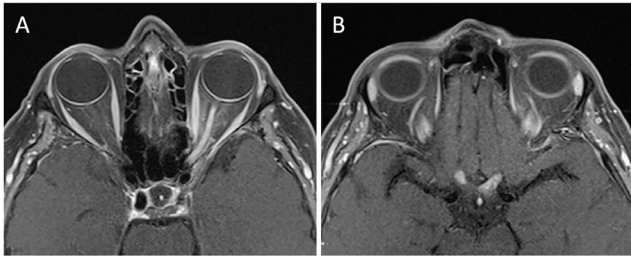


Şekil 1. Statik perimetride sol gözde (A) alt yarılan defekt ve sağ gözde ikinci yatışta (B) üst yarılan GA defekti ve taburcu olduktan iki yıl sonra (C) GA'nın normal olduğu görüldü

GA: Görme alanı



Şekil 2. Sağ gözde görsel uyarılmış potansiyeller normal iken, sol gözde P100 latansının %120'ye çıktığı, 1° stimülasyondan sonra amplitüdün %25 olduğu (A) ve 15 dakika sonra rezidüel yanıt olduğu (B) izlendi. Bu sonuçlar optik sinir atrofisine (C) işaret ediyordu



Şekil 3. Kraniyal (A, B) gadolinyum kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (Gd-MRG), optik kiazmanın sol kısmının ve optik sinirin distal segmentinin dış hatlarının kistik lezyonla genişlemiş olduğu görüldü. İntravenöz kontrast madde uygulamasından sonra sol optik sinirde, optik kiazmada ve optik kiazmaya yakın sağ optik sinirde enflamatuvar lezyonların varlığına işaret eden anormal kontrastlanma gözde üst yarılardan GA defekti saptandı (Şekil 1B). Her iki gözde FA normaldi. Sağ gözde VEP paterni normalken, sol gözde optik disk atrofisi izlendi (Şekil 2C).

Hasta başlangıçta kontrastlı beyin ve orbita MRG yapılmasını reddetse de ertesi gün tetkiklerin yapılmasına onam verdi. Gadolinyum kontrastlı MRG (Gd-MRG) sağ ve sol optik sinirlerin aynı genişlikte olduğunu gösterdi. Ancak sol optik sinirde intraorbital, ekstraorbital ve optik kiazma kesitlerinde kontrast sonrası tutulumun orta derecede arttığı izlendi. Bu, aktif enflamasyona işaret etmektedir. Sağ optik sinirin görüntüsü de kontrast tutulumu görüldü, ancak sadece optik kiazmaya yakın alanda sınırlıydı (Şekil 3A, B).

Hastanın bir yıl içinde iki akut görme kaybı atağı olduğu için, indirekt immüno Floresan yöntemle AQP4-IgG antikor testi yapıldı ve 1:100 dilüsyonda pozitif. Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) IgG ise negatifti. Hastaya NMOSB tanısı kondu ve standart steroid tedavisi başlandı. Hastaya 3 gün günde 1 g İVMP verildi. Ardından oral steroid tedavisine geçildi ve 10 hafta içinde doz azaltılarak kesildi. Gd-MRG'de torakal veya lomber omurilikte longitudinal yaygın miyelit bulgusu saptanmadı. Ayrıca nüks riskini azaltmak için hastaya oral azatioprin başlandı. Hasta taburcu edilirken EİDGK sağ gözde 5/5 ve sol gözde ışık algısı düzeyindeydi. Hasta nöroloji ve oftalmoloji kliniklerin tarafından takip edilmektedir ve 2 yıl içinde nüks izlenmemiştir (Şekil 1C).

Tartışma

İki bin on beş yılında yapılan Uluslararası NMO Tanı Paneli'nde kararlaştırılan NMOSB tanı kriterleri 1) en az bir temel klinik bulgu olması (ON, akut miyelit, area postrema sendromu, semptomatik narkolepsi veya NMOSB için tipik diensefalik MRG lezyonlarının eşlik ettiği akut diensefalik klinik sendrom, NMOSB tipi beyin lezyonlarının eşlik ettiği semptomatik serebral sendrom); 2) pozitif AQP4-IgG testi; ve 3) alternatif tanıların dışlanması şeklinde özetlenmiştir.⁸ NMOSB'nin temel özelliği, kan-beyin bariyerini geçebilen AQP4 antikorlarının varlığıdır. AQP4, ağırlıklı olarak astrositlerin ayaklı uzantılarının hücre zarında eksprese edilen ana su kanalı proteinidir ve bu proteine karşı gelişen antikorlar, enflamatuvar hücre infiltrasyonuna ve demiyelinizan lezyonlara aracılık eden bir immün reaksiyon başlatır.²

NMOSB'nin en sık görülen belirtisi ON'dir (%37-54; olguların %20'sinde bilateral) ve bunu LYTM (%30-47) izlemektedir.⁹ NMOSB'de ON, MS veya izole ON'de görülen ataklara klinik olarak benzemesine rağmen, daha ileri nöroaksonal hasar nedeniyle daha ciddi görme kaybı ile karakterizedir. NMOSB'nin ayırt edici özelliği nükslerle seyretmesi ve nüksler arasındaki sürenin MS'den kısa olmasıdır. Hastaların %90'ında nüks görülür ve tüm hastaların yarısında, olgumuzda olduğu gibi, ilk ataktan sonraki 1 yıl içinde ortaya çıkar.¹⁰

Tipik ON ile başvuran hastalar için AQP4-IgG ve MOG-IgG taraması gerekli olmayabilir. Ancak görme keskinliğinde ileri derecede bozulma, hızlı progresyon, tekrarlayan epizodlar, görmede iyileşmenin zayıf olması, bilateral tutulum, kortikosteroidlere yanıt vermeme veya kortikosteroid bağımlı kalma, belirgin disk ödemi, perinöral optik sinir kontrast tutulumu ve eşlik eden ekstra optik SSS demiyelinizan lezyonları gibi atipik özelliklerin varlığı, göz hekimlerini alternatif tanılara yönlendirmelidir.¹¹ Ayrıca granümatöz enflamatuvar hastalıklar, vaskülit, enfeksiyonlar, intrakraniyal lezyonlar ve çeşitli otoimmün hastalıklar NMOSB'yi taklit edebilir ve prezentasyon tipik değilse dışlanması gerekir.¹²

ON, 50 yaş altı hastalarda en sık görülen akut optik nöropati sebebidir.¹³ Bu olgu sunumu, NMOSB-ON'nin yaşlı hastalarda başlangıçta tanımı zorlaştırabilecek çeşitli klinik belirtilerini

göstermektedir. NMOSB'de tipik olarak ilk bulgular 32 ila 41 yaş aralığında görülür. Ancak çocuklarda ve yaşlı erişkinlerde de görülebilmektedir.⁶ İlginç bir şekilde, GB-NMOSB'li hastaların çoğunda, ilk prezentasyon ON'den ziyade miyelit bulguları ile eşzamanlıdır.¹⁴ NMOSB'de fundus muayenesi genellikle olağandır. Hastaların sadece %5-33'ünde optik disk ödemi görülürken, kıymık şeklinde hemorajili optik disk ödemi ve diğer gözde çukurluk olmaması ve küçük olması ("riskli disk" olarak adlandırılır) NAİON için karakteristiktir.^{15,16} Hastamızda ikinci gözde ilk başvuruda "riskli disk" mevcuttu. Ancak etkilenen ilk gözde kıymık şeklinde hemoraji saptanmadı. Optik Nörit Tedavisi Çalışması, etkilenen gözlerin üçte ikisinde yaygın GA kaybı olduğunu ve üçte birinde ise merkezi alan kaybı izlendiğini göstermiştir. NAİON'un karakteristik özelliği olarak kabul edilen yarılan GA kaybı, ON hastalarının %8'inde (GA'nın üst ve alt yarısında) saptanmıştır.¹⁷ Bu nedenle, yarılan GA defekti varsa vasküler ve kompresyona bağlı nedenlerinin yanı sıra ayırıcı tanıda ON'de dikkate alınmalıdır. Ayrıca, hastamızda kontrastsız MRG, VEP ve FA sonuçları düşük kan basıncı ile birlikte değerlendirildiğinde hastanın yaş aralığı için en olası etiyoloji olan NAİON'u taklit etmiştir. Öte yandan, takip sırasında steroid tedavisi kesildikten sonra hastamızda ışık algısı düzeyine kadar görmenin bozulması, NAİON için beklenmedik bir durumdur ve bu durumda klinisyenin diğer tanıları dikkate alması beklenir. Diğer gözde başka bir ON atağı görülmesi durumunda da VEP ve FA sonuçlarının anlamlı olmadığını belirtmek gerekir. Bu nedenle optik disk ödeminin ayırıcı tanısında bu tetkiklerin yararlılığı sınırlıdır ve Gd-MRG en önemli bilgiyi veren tetkik olmaya devam etmektedir. Posterior optik yolak ve optik kiazma ve/veya bilateral optik sinir tutulumunu işaret eden longitudinal yaygın optik sinir kontrast tutulumu atipiktir ve NMOSB-ON'yi akla getirmelidir.¹⁸ Ancak, NMOSB'li hastaların yaklaşık %40'ında başvuruda orbital MRG normal olabilir.¹⁹ İskemik optik nöropatinin ayırıcı tanısında yaşlı hastalarda NMOSB-ON farkındalığı çok önemlidir.

Akut ON atakları için altın standart tedavi, 3-5 gün boyunca günde 1 g İVMP ve takiben erken nüksü önlemek için oral steroid tedavisinden oluşmaktadır.²⁰ İVMP'ye yanıt alınamayan hastalarda plazma değişimi (4-9 siklus) yapılmaya başlanmalıdır.²¹ Koruyucu tedavinin süresi hakkında bir fikir birliği olmamasına rağmen, birçok uzman idame tedavinin ömür boyu devam etmesi gerektiğine inanmaktadır.¹ Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar mikofenolat mofetil, azatioprin, rituksimab, metotreksat ve tocilizumab'dır. Çoğu hastada, denenen ilk iki ilaçtan biriyle remisyon sağlanır. Önemli bir nokta NMOSB ve MS'de tedavinin anlamlı derecede farklı olduğudur. MS için hastalık modifiye edici tedaviler (örn. interferon β , fingolimod ve natalizumab) NMOSB'de yanısızlık veya alevlenme ile ilişkilendirilmiştir.²² Bu, erken ve doğru tanının önemini göstermektedir.

NMOSB kötü bir prognoza sahiptir. Tanı tarihinden itibaren medyan sağkalım 8 yıl ve genel 10 yıllık mortalite %20-25'tir.¹⁰ Ayrıca, Papathanasiou ve ark.⁵ NMOSB

başlangıç yaşının ileri olmasının kötü sonuç için bir öngörü unsuru olduğunu ve GB-NMOSB'li hastaların takip sırasında erken başlangıçlı NMOSB (EB-NMOSB) hastalarına kıyasla Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeğinde ("Expanded Disability Status Scale") daha yüksek skora ulaşmalarının beklendiğini bildirmişlerdir. Thongmee ve ark.,⁶ GB-NMOSB-ON hastalarının, EB-NMOSB-ON hastalarına kıyasla, ölçülen en düşük GK düzeylerinin hastalık başlangıcında ve sonunda daha düşük olduğunu belirtmiştir. Başlangıçta yaşı açısından bir cut-off değeri olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Daha ziyade klinik fenotip ve özüllülük zamanla kademeli olarak değişmektedir.⁵ Ataktan sonra iyileşmenin daha kötü olması, retina sinir lifi tabakası kalınlığı ile yaş arasındaki negatif ilişkinin yanı sıra onarım mekanizmalarının azalması, immün toleransın bozulması ve komorbiditelerden kaynaklanabilir.^{7,23}

NMOSB'de erken tanı ve hızlı tedavi görme sonuçlarının daha iyi olmasını sağlar ve nörolojik kaynaklı ciddi özüllülüğü önler. Bu nedenle, orta yaşlı ve yaşlı popülasyonlarda iskemik optik nöropatiye ek olarak akut ila subakut optik nöropatinin ayırıcı tanısında GB-NMOSB-ON'un dahil edilmesi şiddetle tavsiye edilmektedir.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.WP., L.S., Konsept: L.S., M.S., D.WP., Dizayn: M.S., L.S., Veri Toplama veya İşleme: M.S., L.S., Analiz veya Yorumlama: L.S., M.S., D.WP., Literatür Arama: M.S., L.S., Yazan: M.S., L.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için maddi destek alınmadığını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Paul S, Mondal GP, Bhattacharyya R, Ghosh KC, Bhat IA. Neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neurol Sci. 2021;420:117225.
2. Pereira WL, Reiche EM, Kallaur AP, Kaimen-Macieli DR. Epidemiological, clinical, and immunological characteristics of neuromyelitis optica: A review. J Neurol Sci. 2015;355:7-17.
3. Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. Arch Neurol. 2012;69:1176-1180.
4. Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, Sauver JS, Jacobson DJ, Majed M, Lennon VA, Lucchinetti CF, McKeon A, Matiello M, Kale N, Wingerchuk DM, Mandrekar J, Sagen JA, Fryer JP, Robinson AB, Pittock SJ. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. Ann Neurol. 2016;79:775-783.
5. Papathanasiou A, Tanasescu R, Tench CR, Rocha ME, Bose S, Constantinescu CS, Jacob S. Age at onset predicts outcome in aquaporin-4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorder from a United Kingdom population. J Neurol Sci. 2021;431:120039.
6. Thongmee W, Narongkhananukul C, Padungkiatsagul T, Jindahra P, Vanikiet K. Comparison of Early- and Late-Onset NMOSD-Related Optic Neuritis in Thai Patients: Clinical Characteristics and Long-Term Visual Outcomes. Clin Ophthalmol. 2021;15:419-429.

7. Carnero Contentti E, Daccach Marques V, Soto de Castillo I, Tkachuk V, Ariel B, Castillo MC, Cristiano E, Diégues Serva GB, Dos Santos AC, Finkelsteyn AM, López PA, Patrucco L, Molina O, Pettinicchi JP, Toneguzzo V, Caride A, Rojas JI. Clinical features and prognosis of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders in a Latin American cohort. *J Neurol.* 2020;267:1260-1268.
8. Waters P, Reindl M, Saiz A, Schanda K, Tuller F, Kral V, Nytrova P, Sobek O, Nielsen HH, Barington T, Lillevang ST, Illes Z, Rentzsch K, Berthele A, Berki T, Granieri L, Bertolotto A, Giometto B, Zuliani L, Hamann D, van Pelt ED, Hintzen R, Höftberger R, Costa C, Comabella M, Montalban X, Tintoré M, Siva A, Altintas A, Deniz G, Woodhall M, Palace J, Paul F, Hartung HP, Aktas O, Jarius S, Wildemann B, Vedeler C, Ruiz A, Leite MI, Trillenber P, Probst M, Saschenbrecker S, Vincent A, Marignier R. Multicentre comparison of a diagnostic assay: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:1005-1015.
9. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CE, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007;6:805-815.
10. Papais-Alvarenga RM, Carellos SC, Alvarenga MP, Holander C, Bichara RP, Thuler LC. Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:12-16.
11. Chen JJ, Pittock SJ, Flanagan EP, Lennon VA, Bhatti MT. Optic neuritis in the era of biomarkers. *Surv Ophthalmol.* 2020;65:12-17.
12. Prabhat N, Mahesh KV, Takkar A, Tripathi M, Ahuja C, Singh R. Mimics of Optic Neuritis in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Case Report. *Neuroophthalmology.* 2020;45:334-338.
13. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol.* 2014;13:83-99.
14. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeill B, Brown R, Takai Y, Takahashi T, Misu T, Elson L, Woodhall M, George J, Boggild M, Vincent A, Jacob A, Fujihara K, Palace J. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain.* 2012;135:1834-1849.
15. Merle H, Olindo S, Bonnan M, Donnio A, Richer R, Smadja D, Cabre P. Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. *Ophthalmology.* 2007;114:810-815.
16. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28:34-62.
17. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Dontchev M, Gal RL, Beck RW; Optic Neuritis Study Group. Visual field profile of optic neuritis: a final follow-up report from the optic neuritis treatment trial from baseline through 15 years. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:330-337.
18. Storoni M, Davagnanam I, Radon M, Siddiqui A, Plant GT. Distinguishing optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disease from multiple sclerosis: a novel magnetic resonance imaging scoring system. *J Neuroophthalmol.* 2013;33:123-127.
19. Srikajon J, Siritho S, Ngamsombat C, Prayoonwiwat N, Chirapapaisan N; Siriraj Neuroimmunology Research Group. Differences in clinical features between optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders and in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2018;4:2055217318791196.
20. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, Borisow N, Kleiter I, Aktas O, Kümpfel T; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol.* 2014;261:1-16.
21. 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.* 2016;22:185-192.
22. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:663-679.
23. Celebi AR, Mirza GE. Age-related change in retinal nerve fiber layer thickness measured with spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:8095-8103.