

I principali disturbi visivi nella Sclerosi Multipla

Vincenzo Busillo
Neurologo, Osp. Maria SS. Addolorata, Eboli, ASL (SA)

Manifestazioni neuro-oftalmologiche si riscontrano frequentemente in persone con sclerosi multipla (SM) e altri disturbi infiammatori del sistema nervoso centrale (SNC), compresi i disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) e la malattia associata alle IgG glicoproteine oligodendrocitarie della mielina (MOGAD). Tali disturbi possono manifestarsi con alterazioni del sistema neurosensoriale mono- o binoculari oppure con alterazioni dei movimenti oculari da cui principalmente diplopia o oscillopsia.

In tale condizione il 25-30% dei pazienti presenta in varie fasi della malattia un danno demielinizzante a carico dei nervi ottici mentre le alterazioni dei movimenti oculari estrinseci ed intrinseci può essere presente nel 70% dei pazienti⁽¹⁻³⁾.

Frequentemente tali disturbi richiedono diagnosi differenziali con patologie in comorbilità non soltanto neurologiche ma anche oculistiche o generali da cui impostazioni terapeutiche di fondo estremamente specifiche. Altri anche alcuni farmaci per la sclerosi multipla possono indurre effetti indesiderati a carico della funzione visiva come ad esempio raramente il fingolimod.

Neurite ottica

Il termine neurite ottica è riferito ad una condizione infiammatoria del nervo ottico spesso idiopatica ma presente anche in diverse patologie sistemiche ed infettive (ad esempio, lupus, sarcoidosi, morbo di Crohn, la malattia di Lyme, la sifilide, il virus della varicella zoster, ecc.).

Nel caso della sclerosi multipla la neurite ottica rappresenta un sintomo estremamente frequente e spesso presente nella fase iniziale. Dai diversi trials multicentrici si osserva che tale patologia condivide la localizzazione demografica con la SM, colpisce prevalentemente i pazienti giovani (età media 31,8 anni) ed è prevalente nelle donne con un rapporto di 3:1. Nei 2/3 dei casi la neurite ottica è retro-

bulbare^(4,7). L'incidenza annuale della neurite ottica è 1-5 su 100.000 all'anno. La neurite ottica associata a disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) e malattia associata a IgG glicoproteina oligodendrocita mielina (MOGAD) rappresenta il 9% dei casi di neurite ottica. La diagnosi è essenzialmente clinica ed è basata sui sintomi classici quali perdita della vista (visione centrale, periferica o settoriale), dolorabilità oculare in particolare alla versione dei bulbi per trazione dei muscoli extraoculari sulla guaina del nervo ottico infiammato all'apice orbitario, discromatopsia, scotomi.

La perdita della vista si sviluppa in genere nel giro di ore o giorni e può influenzare la visione centrale, visione periferica e la visione dei colori (in particolare alterazioni del colore rosso o desaturazione). Frequentemente il disturbo visivo è descritto come vedere attraverso un "vetro sporco" o "nebbia" (indice di deficit della visione centrale) mentre le alterazioni periferiche spesso non vengono riconosciute. La neurite ottica nel contesto della sclerosi multipla è molto sensibile al fenomeno di Uhthoff che consiste in un aggravamento transitorio della sintomatologia visiva anche dopo il recupero del disturbo in seguito ad aumento della temperatura corporea per esposizione al calore o esercizio fisico. Tale situazione, spesso non tenuta presente, è legata ad un disturbo della propagazione dell'impulso lungo la fibra nervosa a causa del calore. Tale condizione regredisce al ripristino di una normale temperatura⁽¹⁸⁾. Nella maggior parte dei casi è presente un difetto pupillare afferente relativo (RAPD), causato da lesione incompleta del nervo ottico (le pupille rispondono debolmente se viene stimolato l'occhio affetto e prontamente se la luce è diretta nell'occhio sano). L'esame del *fundus* evidenzia edema del disco ottico nel 35% dei casi ed assenza di emorragie. L'esecuzione di esami di laboratorio o strumentali (ANA, RX torace, esame liquor, ecc.) non sono strettamente necessari. L'esame principale è la MRI dell'encefalo e del tron-

co encefalico con mdc che evidenzia anomalie del n. ottico (iperintensità in T2). Altresi i PEV evidenziano alterazioni della P100 nella maggior parte dei pazienti affetti da SM. L'OCT nei pazienti con SM evidenzia assottigliamento delle fibre nervose retiniche (RNFL) anche in assenza di neurite ottica ed è correlato a riduzione dell'acuità visiva⁽⁹⁾. In genere tale patologia ha una prognosi eccellente anche in assenza di trattamento. I primi miglioramenti si osservano dopo circa un mese e dopo qualche mese osserviamo un valido recupero della funzionalità visiva. I fattori prognostici negativi sono il grave deficit visivo all'esordio o il peggioramento dopo un mese.

L'uso degli steroidi in bolo accelera il recupero visivo⁽⁶⁻⁷⁾. La diagnosi differenziale fra la neurite ottica demielinizante da altre forme di neurite ottica si basa prevalentemente su aspetti clinici. La forma demielinizante inizia in modo subacuto e progredisce nell'arco di 24-48 ore, raggiunge l'apice sintomatologico in genere dopo due settimane con iniziale miglioramento dopo circa un mese. Le neuropatie ottiche anteriori non arteritiche esordiscono all'improvviso, presentano un recupero visivo modesto, non presentano in genere dolore oculare, età medio-avanzata, edema del disco ottico nel 100% dei casi con frequenti emorragie. L'esame del fondo oculare è di fondamentale importanza in quanto la presenza di essudati o emorragie non è tipico della neurite ottica demielinizante. Tali reperti sono in

genere associati a malattie infiammatorie o infettive (sarcoidosi, m. di Lyme, Lupus, neuroretiniti) (Fig. 1).

Demielinizzazione retro-chiasmatica

Il processo di demielinizzazione può essere presente anche a livello retrochiasmatico. In tale condizione, più rara della neurite ottica demielinizante, oltre ai casi asintomatici, osserveremo disturbi del campo visivo bilaterali di tipo omonimo con normale acuità visiva in assenza di dolore oculare. La prognosi è favorevole. È importante una diagnosi differenziale con altre patologie come la neurosarcoidosi, la malattia di Lyme, glioma, PML⁽¹⁰⁾.

Alterazioni del sistema efferente

In circa il 70% dei pazienti affetti da SM sono presenti alterazioni dei movimenti oculari a causa di lesioni a carico del tronco encefalico o del cervelletto. I sintomi più frequenti sono la diplopia, l'offuscamento del visus, l'affaticamento visivo, l'oscillopsia. In particolare, i pazienti con CIS affetti da disturbi oculari sono ad alto rischio di evoluzione verso la SM.

Il segno più frequentemente riscontrato è l'oftalmoplegia internucleare. Altre anomalie della motilità sono date dal nistagmo pendolare, dalla disfunzione del riflesso vestibolo-oculare dalla sindrome di Parinaud, dal flutter e dismetria oculare.

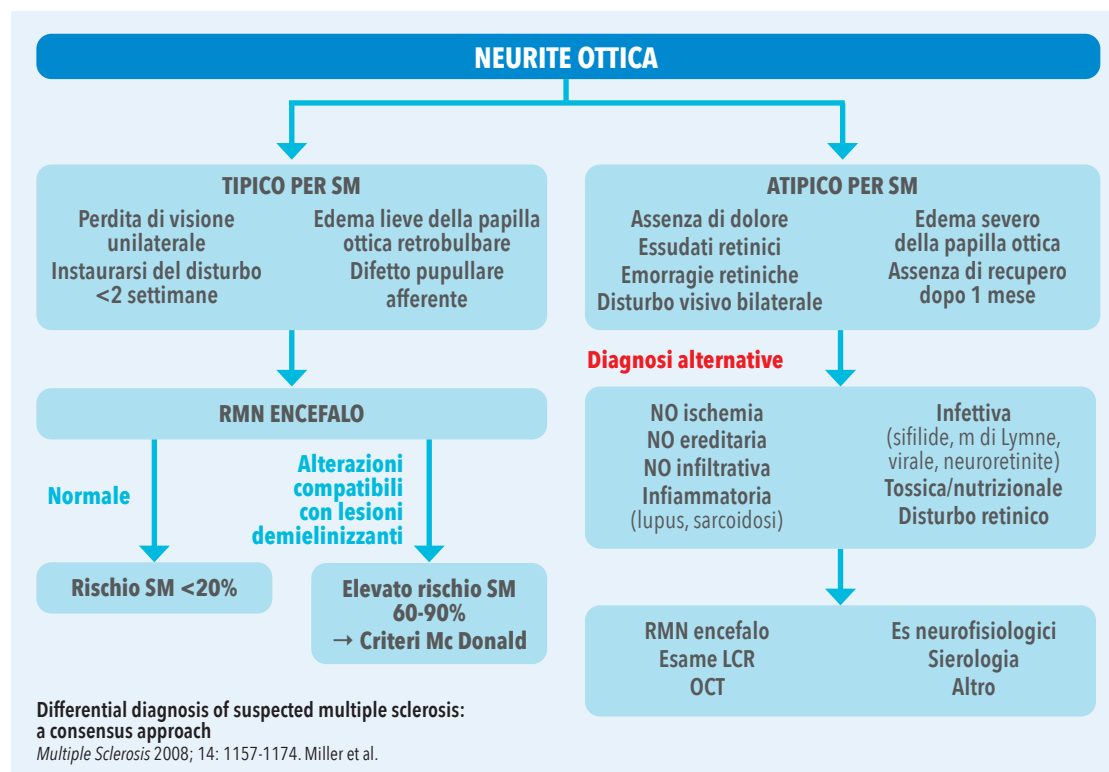


Fig.1

Oftalmoplegia internucleare

L'oftalmoplegia internucleare è caratterizzata da deficit di adduzione di un occhio allo sguardo laterale associata a nistagmo dell'occhio abdotto. Tale condizione è causata dall'interruzione delle fibre del fascicolo longitudinale mediale che coordinano l'abduzione di un occhio con l'adduzione del controlaterale (permettendo lo sguardo laterale in una direzione) e che connettono, a livello del tronco encefalico, il nucleo del VI nervo cranico di un lato con quello del III° controlaterale⁽¹²⁾ (Fig. 2).

L'oftalmoplegia internucleare è presente in circa il 40% dei pazienti SM. Tale patologia è presente anche in disturbi vascolari come lo stroke o malattie neurodegenerative (es. paralisi sopranucleare progressiva). I casi lievi spesso non vengono riconosciuti e vengono diagnosticati con tecniche elettrooculografiche. La prognosi è in genere buona differenza delle forme vascolari o tumorali.

Sindrome Uno e Mezzo

La sindrome Uno e Mezzo è caratterizzata dalla presenza di un occhio totalmente immobile e di uno in cui c'è nistagmo nei tentativi di abduzione, ed è presente in caso di lesione più estesa del fascicolo longitudinale mediale. Queste sindromi sono tipicamente associate a patologie del tronco cerebrale in particolare la formazione paramedian pontina reticolare o del VI° nc⁽¹⁴⁾.

Anomalie dei saccadici

Alterazioni dei saccadici sono comuni nella SM per alterazioni a carico del tronco encefalico (ponte, mesencefalo) o disfunzioni cerebellari (disturbi della fissazione per ipometria o ipermetria)⁽¹⁵⁾.

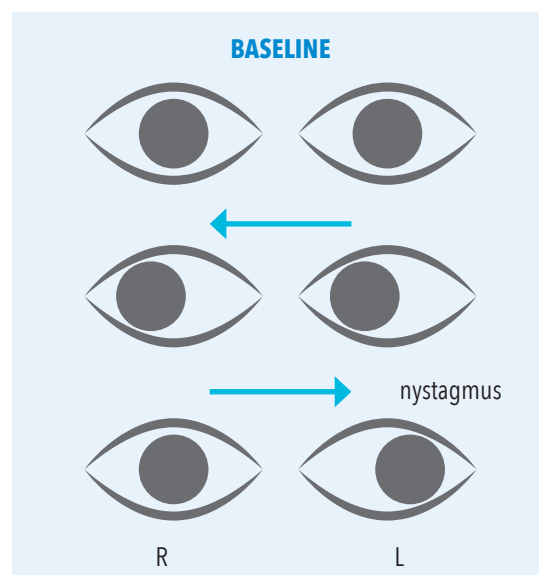


Fig.2 - Oftalmoplegia internucleare destra, causata da lesioni del fascicolo longitudinale mediale

Nistagmo

Nel 30-40% dei pazienti con SM è presente nistagmo in rapporto ad alterazioni della fissazione, del sistema vestibolare ed in particolare per lesioni demielinizzanti il tronco encefalico ed il cervelletto (nuclei vestibolari, nucleo interstiziale di Cajal, flocculo cerebellare).

La terapia è costituita dall'uso del gabapentin e dalla memantina⁽¹⁶⁾.

Paralisi dei nervi cranici

Fra i sintomi della SM sono incluse anche paralisi isolate o multiple dei nn. cranici oculomotori (in particolare paralisi del VI°) a causa di lesioni demielinizzanti del tronco encefalico⁽¹³⁾.

Principali diagnosi differenziali dei disturbi visivi nella sclerosi multipla

La sintomatologia visiva descritta è presente in molteplici condizioni patologiche non soltanto neurologiche. A tal proposito dal punto di vista pratico non bisogna mai escludere a priori condizioni generali tali da indurre tali disturbi. Qualunque diagnosi neurologica dovrà essere effettuata soltanto in seguito ad uno studio globale del paziente con particolare riguardo a patologie di ordine vascolare o dismetabolico, spesso in comorbilità con la sclerosi multipla.

L'anamnesi accurata, l'esame clinico generale, neurologico ed oculistico rappresentano senza dubbio il cardine primario per un iniziale orientamento diagnostico.

L'esame oculistico deve escludere patologie interessanti la retina, la pressione oculare, la macula, l'uvea.

Successivamente l'esecuzione di indagini di laboratorio e strumentali di primo livello offriranno ulteriori elementi differenziali da approfondire ulteriormente con valutazioni di secondo livello.

Le uveiti

Un gruppo di patologie da considerare nell'ambito dei disturbi visivi sono le uveiti che si associano alla sclerosi multipla con una frequenza in genere bassa (circa il 2%). In genere le uveiti precedono i sintomi neurologici nel 40-50% dei casi mentre in circa il 20% vi è uno sviluppo contemporaneo fra le due sintomatologie⁽²¹⁾. Sono frequenti in età giovanile e nel sesso femminile.

L'uveite descrive un gruppo di disturbi infiammatori intraoculari ed è classificata in anteriore, intermedia, posteriore e panuveite in relazione alla localizzazione anatomica prevalente. La forma più frequente nella sclerosi multipla è l'intermedia (o pars-planite) ed è abitualmente di tipo granulomatoso.

La sintomatologia in genere è caratterizzata da visione offuscata, miodesopsie, dolorabilità orbitaria e temporale, rossore ed iniezione congiuntivale, miosi. La diagnosi è effettuata con la lampada a fessura. Nella maggior parte dei casi l'uveite è bilaterale con un decorso cronico della durata di diversi mesi (Tab. 1).

Nell'ambito delle patologie demielinizzanti caratterizzate da disturbi visivi è da valutare in particolare la NMO o neuromielite ottica e la malattia associata ad anticorpi verso la glicoproteina oligodendrocita mielina (MOGAD).

La NMO ha una prevalenza di 0,3 e 4,4 per 100.000 persone in particolare nel sesso femminile e può essere presente anche nei bambini. Spesso si associa ad altre patologie autoimmunitarie quali la miastenia gravis, la malattia

di Sjogren, la celiachia, la sarcoidosi e il lupus eritematoso sistemico.

Essa è caratterizzata da uno spettro sintomatologico variabile che può includere alterazioni visive, spasticità, ipostenia, dolorabilità, parestesie agli arti, episodi di singhiozzo persistente, nausea e vomito, disfunzione intestinale o vescicale. In alcuni casi, si associano alterazioni della funzione endocrina e del sonno secondari ad alterazioni ipotalamiche (Tab. 2).

Tale eterogeneità sintomatologica è espressione di alterazioni a carico di diversi distretti del sistema nervoso centrale quali il midollo spinale, i nervi ottici, il tronco cerebrale, il diencefalo, la corteccia.

Tale malattia assume in genere un decorso recidivante ed

Schema per un inquadramento diagnostico con indagini di laboratorio, strumentali, neuroradiologiche

Valutazione anamnestica remota e prossima, personale e familiare

Esame clinico generale, esame neurologico, fondo oculare

3) Esami di laboratorio:

- a) esami ematochimici di routine, dosaggio vit B12, vit D, folatemia, catene K e L, omocisteinemia, d-dimero, AT-III, Prot C e S, fibrinogenemia, indici di flogosi (VES, TAS, PCR), indici tiroidei, anticorpi antitiroide (antiTPO, antiTBG), fattore reumatoide, ACE, NF, sottopopolazioni linfocitarie
- b) RACHICENTESI: ricerca BO, catene leggere libere liquorali, NF
- c) ANA, ANCA, ENA, complementemia, anticorpi antifosfolipidi, immunoglobuline
- d) ricerca di anticorpi anti Borrelia Burgdorferi e antiTreponema, TORCH, anticorpi antivariella, HIV, HBV (HBcAB, HBeAB, HBeAG, HBsAG, HBsAB) /HCV /HAV
- e) anticorpi antiacquaporina 4 (AQP4), Anti-MOG
- f) quantiferon test

RMN cranio e midollo in toto con mdc, Angio-RM intracranica arteriosa e venosa

EEG, Potenziali Evocati Visivi

Valutazione oculistica, OCT, campo visivo

ECG, valutazione cardiologica con ecocardiografia, ecodoppler transcranico e TSA

Tab.1

Caratteristiche cliniche fondamentali

1. Neurite ottica

2. Mielite acuta

3. Sindrome dell'area postrema (episodi di singhiozzo persistente, nausea e vomito, ecc.)

4. Sindrome acuta del tronco cerebrale

5. Narcolessia sintomatica / sindrome diencefalica con caratteristiche tipiche della risonanza magnetica

6. Sindrome cerebrale sintomatica con caratteristiche tipiche della risonanza magnetica

Tab.2

ogni poussée corrisponde a picchi di infiammazione dei tessuti interessati.

Per la diagnosi è altamente specifico il riscontro di anticorpi IgG contro l'aquaporina-4 (AQP4-IgG), presenti in circa il 70% dei pazienti, il cui tasso è correlato all'attività di malattia.

La risonanza magnetica evidenzia lesioni caratteristiche a carico dei nervi ottici e del midollo spinale. Nella maggior parte di casi le differenze più evidenti tra la NMO e la SM sono l'assenza di lesioni encefaliche evidenziabili all'RM encefalo (in particolar modo all'esordio) ed il dato che nella NMO l'interessamento midollare è più grave, con lesioni estese longitudinalmente per tre o più segmenti midollari contigui.

La nuova nomenclatura definisce il termine unificante disturbi dello spettro NMO (NMOSD) che viene ulteriormente stratificato mediante test sierologici (NMOSD con o senza AQP4-IgG) (Fig. 3).

La malattia associata ad anticorpi verso la glicoproteina oligodendrocita mielina (MOGAD) si riferisce a un altro spettro di sindromi infiammatorie demielinizzanti del si-

stema nervoso centrale caratterizzate dalla presenza di anticorpi contro la glicoproteina oligodendrocita mielina (MOG).

La MOG è una glicoproteina transmembrana presente sulla porzione superficiale degli oligodendrociti e per tal motivo è un facile bersaglio per gli anticorpi circolanti. Tale proteina, agendo sui meccanismi di adesione cellulare, sarebbe implicata in particolare nella maturazione degli oligodendrociti oltre che avere un ruolo fondamentale nel controllo dell'integrità della mielina⁽¹⁹⁾.

Gli anticorpi anti-MOG, prevalentemente di classe IgG-1, possono riscontrarsi nel siero di pazienti affetti da molteplici malattie quali NMSOD, mieliti trasverse, ADEM e neuriti ottiche ma non è chiaro quale possa essere il loro ruolo nella patogenesi delle stesse.

Tali anticorpi sono in grado di scatenare una risposta immunitaria cellulo-mediata ed anticorpo-mediata⁽²⁰⁾.

Nella patologia anti-MOG è presente un danno assonale confermato dall'aumento dei neurofilamenti sierici. Gli aspetti clinici tipici di tale patologia sono il coinvolgimento del n. ottico e del midollo.

International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders

Neurology® 2015;85:177-189

Wingerчук et al

NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER

Table 1 NMOSD diagnostic criteria for adult patients
<p>Diagnostic criteria for NMOSD with AQP4-IgG</p> <ol style="list-style-type: none"> At least 1 core clinical characteristic Positive test for AQP4-IgG using best available detection method (cell-based assay strongly recommended) Exclusion of alternative diagnoses^a
<p>Diagnostic criteria for NMOSD without AQP4-IgG or NMOSD with unknown AQP4-IgG status</p> <ol style="list-style-type: none"> At least 2 core clinical characteristics occurring as a result of one or more clinical attacks and meeting all of the following requirements: <ol style="list-style-type: none"> At least 1 core clinical characteristic must be optic neuritis, acute myelitis with LETM, or area postrema syndrome Dissemination in space (2 or more different core clinical characteristics) Fulfillment of additional MRI requirements, as applicable Negative tests for AQP4-IgG using best available detection method, or testing unavailable Exclusion of alternative diagnoses^a
<p>Core clinical characteristics</p> <ol style="list-style-type: none"> Optic neuritis Acute myelitis Area postrema syndrome: episode of otherwise unexplained hiccups or nausea and vomiting Acute brainstem syndrome Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions (figure 3) Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical brain lesions (figure 3)
<p>Additional MRI requirements for NMOSD without AQP4-IgG and NMOSD with unknown AQP4-IgG status</p> <ol style="list-style-type: none"> Acute optic neuritis: requires brain MRI showing (a) normal findings or only nonspecific white matter lesions, OR (b) optic nerve MRI with T2-hyperintense lesion or T1-weighted gadolinium-enhancing lesion extending over >1/2 optic nerve length or involving optic chiasm (figure 1) Acute myelitis: requires associated intramedullary MRI lesion extending over ≥3 contiguous segments (LETM) OR ≥3 contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis (figure 1) Area postrema syndrome: requires associated dorsal medulla/area postrema lesions (figure 2) Acute brainstem syndrome: requires associated periependymal brainstem lesions (figure 2)

Abbreviations: AQP4 = aquaporin-4; IgG = immunoglobulin G; LETM = longitudinally extensive transverse myelitis lesions; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders.

^a See table 2 and text discussion on serologic considerations for recommendations regarding interpretation of clinical and serologic testing.

Fig.3

In particolare, la neurite ottica è l'evento premonitore più comune per il 50-60% degli individui affetti, seguita da mielite, encefalomielite acuta disseminata (ADEM) o una presentazione simile all'ADEM (es. disturbi del tronco cerebrale) in particolare nei bambini. Il decorso è monofasico o multifasico. La forma multifasica presenta una prognosi più aggressiva con una persistenza nel tempo degli anticorpi. Radiologicamente sono presenti lesioni midollari corte mentre anche in presenza di neurite ottica può essere assente il coinvolgimento del n. ottico. I possibili criteri per la patologia anti-MOG si basano sul fenotipo clinico (adulto: neurite ottica, mielite principal-

mente – bambino: ADEM) e sulla presenza di anticorpi ANTI-mog sierici (raramente solo liquorali) (Tab. 3).

Conclusione

Le alterazioni neuroftalmologiche sono comuni nella SM e possono costituire sintomi di esordio, di acutizzazione della malattia oppure espressione iatrogena di trattamenti specifici come il fingolimod o raramente il natalizumab⁽¹⁷⁾. Le terapie sintomatiche sono spesso inefficaci. L'utilizzo di terapie di base (DMT) è senza dubbio l'approccio terapeutico più utile e la cui validità è aumentata se impiegate il più precocemente possibile.

Tab.3

Caratteristica	SM	NMOSD	MOGAD
Età	Variabile (età media all'esordio nella 3a decade)	Variabile (età mediana all'esordio > età all'esordio della SM e nella 4a decade)	Variabile
Femmina maschio	2-3: 1	9: 1	1.5: 1
Epidemiologia	Le persone bianche più spesso colpite	Persone non bianche comprese le persone di colore e le persone di discendenza afrocaribica più predisposte	Sconosciuto
Marker sierologico	Nessuna	AQP4-IgG	MOG-IgG
Risonanza magnetica cerebrale	Lesioni ovoidali periventricolari, juxtacorticali, corticali, infratentoriali periferiche, T2, FLAIR, Gd che migliorano l'anello / anello aperto	Può essere normale o mostrare lesioni aspecifiche; lesioni classiche possono essere riscontrate anche nell'area postrema, regione del 3° / 4° ventricolo, splenio del corpo calloso (il 20% dei pazienti può presentare lesioni con aspetto SM)	Lesioni simili all'ADEM, che coinvolgono la materia grigia profonda, che appaiono diffuse / confluenti nel tronco cerebrale, interessando i peduncoli cerebellari
Risonanza magnetica del nervo ottico	Spesso unilaterale, coinvolge <50% della lunghezza del nervo interessato	Spesso bilaterale con potenziamento > 50% del nervo ottico, in particolare coinvolgendo le regioni posteriori della via visiva anteriore incluso il chiasma	Spesso bilaterale con potenziamento > 50% del nervo ottico, in particolare del nervo ottico intraorbitale con coinvolgimento perineurale
Risonanza magnetica della colonna vertebrale	Si possono osservare lesioni multiple, comprese lesioni brevi; periferia del midollo (colonna dorsale / laterale); anello o miglioramento variabile	Singola lesione (LETM) 85%; breve 15%; centrale su assiale; anello o miglioramento variabile	Si possono vedere lesioni multiple (75% LETM; 25% brevi); cono coinvolto; centrale su assiale; variabile di miglioramento
Trattamento acuto	Corticosteroidi ad alte dosi (raramente plasmferesi)	Corticosteroidi ad alte dosi ± scambio plasmatico	Corticosteroidi ad alte dosi ± plasmferesi / IVIG (nei bambini)
Gestione a lungo termine	DMT	Azatioprina, micofenolato mofetile, rituximab; i nuovi agenti mirati includono eculizumab, satralizumab e inebilizumab	Le opzioni per la malattia ricorrente includono azatioprina, micofenolato mofetile, rituximab

Abbreviazioni: ADEM = encefalomielite acuta disseminata; AQP4 = acquaporina 4; DMT = terapie modificanti la malattia; FLAIR = recupero dell'inversione attenuato dal fluido; Gd = Gadolinio; LETM = mielite trasversa estesa longitudinalmente; MOG = glicoproteina oligodendrocita mielinica; MOGAD = malattia associata a IgG glicoproteina oligodendrocita mielinica; MRI = risonanza magnetica per immagini; SM = sclerosi multipla; NMSOD = disturbo dello spettro della neuromielite ottica

Bibliografia

1. Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. *Neurology*68(22 Suppl. 3), S22–31; discussion S43–54 (2007).
2. Gray E, Rice C, Nightingale H et al. Accumulation of cortical hyperphosphorylated neurofilaments as a marker of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* doi: 10.1177/1352458512451661 (2012)
3. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch. Ophthalmol.*109(12),1673–1678 (1991).
4. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. Optic Neuritis Study Group. *Neurology*49(5),1404–1413 (1997).
5. Beck RW, Trobe JD, Moke PS et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch. Ophthalmol.*121(7),944–949 (2003).
6. *Neuro-Ophthalmology: Diagnosis and Management (2nd Edition)*. Liu GT, Volpe NJ, Galetta S (Eds). Elsevier, Philadelphia, PA, USA (2010).
7. Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*67(6),749–760 (2010).
8. Langer-Gould A, Albers KB, Van Den Eeden SK, Nelson LM. Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Mult. Scler.*16(7),855–861 (2010).
9. Zee DS, Hain TC, Carl JR. Abduction nystagmus in internuclear ophthalmoplegia. *Ann. Neurol.*21(4),383–388 (1987).
10. Frohman EM, Frohman TC. Horizontal monocular saccadic failure: an unusual clinically isolated syndrome progressing to multiple sclerosis. *Mult. Scler.*9(1),55–58 (2003).
11. Dunker S, Wiegand W. Prognostic value of magnetic resonance imaging in monosymptomatic optic neuritis. *Ophthalmology*103(11),1768–1773 (1996).
12. Frohman EM, Frohman TC, Fleckenstein J, Racke MK, Hawker K, Kramer PD. Ocular contrapulsion in multiple sclerosis: clinical features and pathophysiological mechanisms. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*70(5),688–692 (2001).
13. Thomke F, Lensch E, Ringel K, Hopf HC. Isolated cranial nerve palsies in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*63(5),682–685 (1997).
14. Ryan D Walsh, Collin M McClelland, *The Neuro-ophthalmology of Multiple Sclerosis. Future Neurology.* 2012;7(6):679–700
15. King SA, Schneider RM, Serra A, Leigh RJ. Critical role of cerebellar fastigial nucleus in programming sequences of saccades. *Ann. NY Acad. Sci.*1233,155–161 (2011)
16. Thurtell MJ1, Joshi AC, Leone AC, Tomsak RL, Kosmorsky GS, Stahl JS, Leigh RJ Crossover trial of gabapentin and memantine as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol.* 2010 May;67(5):676–80
17. Balcer L.J., et al. Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68; 1299–1304
18. G. Flensner, Ek, A.C., Soderhamn, O. e Landtblom, A.M., Sensitivity to heat in MS patients: a factor strongly influencing symptomology-an explorative survey, in *BMC Neurol*, vol. 11, 2011
19. McLaughlin KA, Chitnis T, Newcombe J, et al. Age-dependent B cell autoimmunity to a myelin surface antigen in pediatric multiple sclerosis. *J Immunol.* 2009;183(6):4067–76
20. Hennes EM, Baumann M, Lechner C, Rostásy K. MOG Spectrum Disorders and Role of MOG-Antibodies in Clinical Practice. *Neuropediatrics.* 2018;49 (1):3–11.
21. Smith JR, Rosenbaum JT. Neurological concomitants of uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(12):1498–9.
22. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 85 (2):177–189, 2015. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19