

Neuromyelitis optica – viktig differentialdiagnos till MS

Tidigt insatt behandling avgörande för prognosen



JAN LYCKE, docent, överläkare
 jan.lycke@neuro.gu.se
 CLAS MALMESTRÖM, med dr,
 överläkare; båda MS-centrum,

neurologkliniken, Sahlgrenska
 universitetssjukhuset, Göte-
 borg

Neuromyelitis optica (NMO), även kallad Devics sjukdom, har länge ansetts vara en variant av multipel skleros (MS). Senare års karakterisering av sjukdomen och bakomliggande immunpatologi visar att neuromyelitis optica är en egen entitet bland de autoimmuna sjukdomarna. Upptäckten av en specifik autoantikropp (NMO-IgG-antikropp), som är riktad mot astrocyternas vattenkanaler, akvaporin-4, har inneburit att man säkrare kan diagnostisera och definiera neuromyelitis optica och särskilja sjukdomen från MS [1]. Detta har varit viktigt eftersom sjukdomsförlopp, prognos och behandling vid neuromyelitis optica skiljer sig från MS. Skoven av optikusneurit och myelit ger ofta kvarstående funktionsförluster, och prognosen är dålig. Tidig diagnos och terapeutisk intervention är avgörande för att öka möjligheterna för ett gynnsamt sjukdomsförlopp.

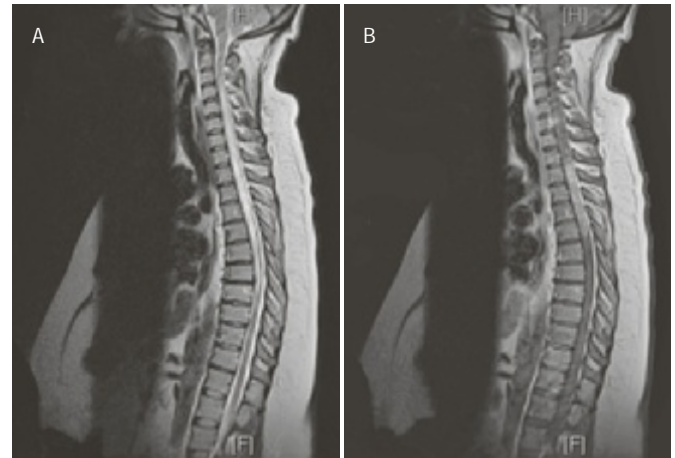
Vi presenterar här ett fall som belyser likheter och skillnader mellan neuromyelitis optica och MS såväl i förlopp och diagnostik som behandling.

Fallbeskrivning

En 45-årig kvinna remitterades akut till neurologiska kliniken på Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg för plasmaferesbehandling. Hon hade då under 4 års tid följts upp och behandlats under diagnosen MS. Kontakten från länsneurologen föranleddes av ett nytt svårt skov med parapares som inte svarade på högdosbehandling med intravenöst metylprednisolon (1000 mg dagligen under 3 konsekutiva dagar).

Patienten var tidigare frisk. Hon hade insjuknat 5 år tidigare med högersidig optikusneurit och utretts med magnetkameraundersökning (MR) av hjärna utan att säkra patologiska fynd påvisades. Blodprovsscreening och analys av cerebrospinalvätska visade två svaga IgG-band selektivt i cerebrospinalvätskan.

Ett år senare utvecklade patienten under några dagar parhypestesi och lättare parapares. MR-undersökning av hjärnan visade ånyo normala fynd, men spinal MR-undersökning bekräftade den kliniska myelitisstanken med ett flertal högsignalerande förändringar på C2–C4-nivå, en långsträckt förändring från Th1–Th4 och ytterligare en förändring på



Figur 1. MR-undersökning av hals- och bröstrygg visar på T2-viktade bilder (A) utbredda högsignalerande förändringar i medulla, sträckande sig från nedre gränsen av halskota 2 till övre gränsen av bröstkota 9. Medulla är kraftigt uppdriven. På T1-viktade bilder (B) ses en 8 cm lång gadoliniumkontrastförstärkt förändring centralt i medulla som sträcker sig från 2:a till 5:e bröstkotan.

Th 7-nivå. Samtliga uppvisade kontrastuppladdning. Ny lumbalpunktion visade 30 mononukleära celler/ μ l och gränsvärde för IgG-index på 0,63, men i övrigt oförändrade fynd i cerebrospinalvätskan.

Utvidgad differentialdiagnostisk utredning gav negativa fynd fränsett test av »dilute Russell viper venom time« (dRVVT), som visade förhöjd kvot talande för förekomst av lupusantikoagulans. APTT var dock normalt, och övriga utredningsresultat gav inget stöd för vaskulitisk sjukdom. Diagnosen MS ställdes, och behandling med betainterferon påbörjades.

Kontroll av spinal MR-undersökning visade partiell remission av myeliten. Trots behandling fick patienten upprepade myelitskov, som behandlades med intravenös högdos av metylprednisolon. Förnyad MR-undersökning cerebralt och spinalt ca 2 år efter påbörjad betainterferonbehandling visade en nytillkommen 5 mm stor solitär högsignalerande förändring vid vänster sidoventrikels framhorn och ytterligare en nytillkommen förändring spinalt i Th 8-nivå. Kontroll av neutraliserande antikroppar mot betainterferon gav negativt fynd.

Interferonbehandlingen ersattes av natalizumab 300 mg intravenöst 1 gång/månad utan effekt på skovaktiviteten. Pa-

■ sammanfattat

Neuromyelitis optica (NMO) är en egen diagnostisk entitet skild från multipel skleros och andra inflammatoriska CNS-sjukdomar.

Naturalförloppet karakteriseras av skov av optikusneurit och myelit med hög risk för sequelae och tidig funktionsförlust.

Bestämning av NMO-IgG-antikroppar ingår i diagnostiken och ger hög diagnostisk sensitivitet och mycket hög specificitet.

Spinal MR-undersökning visar långsträckta lesioner. Påvisande av vitsubstanslesion

vid MR-undersökning av hjärnan utesluter inte neuromyelitis optica, och cerebrala lesioner är relativt vanligt förekommande senare i sjukdomsförloppet.

Akuta skov behandlas med högdos metylprednisolon med tillägg av plasmaferes i svåra fall.

Tidig diagnos och tidigt inledd immunsuppressiv behandling förhindrar ytterligare skov och risk för bestående neurologisk funktionsförlust (blindhet, tetra-/paraplegi, blås- och tarmdysfunktion).

TABELL I. MR-fynd karakteristiska för neuromyelitis optica respektive multipel skleros. (FLAIR = fluid attenuated inversion recovery.)

	Neuromyelitis optica	Multipel skleros
Cerebral MR-undersökning	Oftast normal tidigt i förloppet 60 procent har ospecifika vitsubstanslesioner senare under förloppet	Oftast multipla ovala vitsubstanslesioner på T2/FLAIR (≥ 3 mm) Periventrikulära, juxtakortikala och infratentoriella vitsubstanslesioner Påvisas tidigt i förloppet med gradvis ökat antal under åren
Spinal MR-undersökning	Långsträckt central lågattenuerad och kontrastladdande lesion (3 kotors höjd eller mer)	Små ofta dorsala lesioner (högst 2 kotors höjd)

TABELL II. Karakteristiska fynd i cerebrospinalvätska vid neuromyelitis optica respektive multipel skleros.

	Neuromyelitis optica	Multipel skleros
Pleocytos	Vanligt, 15–30 procent $>50/\mu\text{l}$, polymorfnukleära celler vanligt	30 procent har lindrig mononukleär pleocytos, sällan $>25/\mu\text{l}$, nästan aldrig $>50/\mu\text{l}$ eller med polymorfnukleära celler
Oligoklonalt IgG-band	Sällan (15–30 procent)	Vanligt (>90 procent)

TABELL III. Demografiska och kliniska karakteristika vid neuromyelitis optica respektive multipel skleros.

	Neuromyelitis optica	Multipel skleros
Debutålder (median), år	40	30
Kön (kvinna:man)	$>3:1$	$2:1$
Klinisk debut och förlopp	Alltid skovdebut 10–20 procent monofasiskt förlopp 80–90 procent skovvist förlopp	85 procent skovdebut 50 procent övergår i progressivt förlopp efter ca 15 års sjukdom 15 procent progressiv debut
CNS-påverkan utanför synnerv och ryggmärg	Sällan (15 procent)	Ofta
Skovens svårighetsgrad	Svåra med stor risk för sequelae	Initialt lindriga med låg risk för sequelae
Optikusneurit	Oftast monokulär Hög risk för bestående svår synnedsättning/blindhet	Oftast monokulär Övergående synnedsättning
Myelit	Svår symmetrisk tetra- eller parapares Sensorisk symmetrisk känselnedsättning med tydlig nivå Ofta svår blås- och tarmdysfunktion Hög risk för sequelae	Lindrig asymmetrisk tetra- eller parapares Asymmetrisk diffus känselnedsättning Ingen eller lindrig blås- och tarmdysfunktion Låg risk för sequelae

tienten fick under 3 månader ytterligare två svåra myelitskov, varav det senare gav paraplegi, sensorisk nedsättning nedanför bröstnivå och blås pares. Analys av neutraliserande antikroppar mot natalizumab gav negativt resultat.

Ingen symtomremission skedde efter intravenös högdos av metylprednisolon, och patienten överfördes då till Sahlgrenska universitetssjukhuset för plasmaferesbehandling. Patienten hade sedan sjukdomsdebuten (optikusneurit) haft sammanlagt sex myelitskov under 4 år. Förnyad spinal MR-undersökning visade progress med utbredd myelit från C2 till Th9, kraftigt uppdriven medulla spinalis med nytillkommen kontrastuppladdning från Th2–Th5 (Figur 1). MR-hjärna visade oförändrad solitär förändring.

Kompletterande utredning visade förhöjd nivå av NMO-

IgG-antikroppar på 17,1 (10–15 gränsvärde och >15 patologiskt). Diagnosen reviderades från MS till neuromyelitis optica.

Fem plasmaferesbehandlingar gav partiell symtomremission, och patienten fick därefter peroral immunsuppressiv behandling, som kunde trappas ned till en låg underhållsdos av prednisolon och azatioprin efter några månader.

Patienten har inte haft några ytterligare skov. Hon går i dag utan hjälpmedel, har en lättare spastisk parapares och får antikolinerg behandling för en neurogen blåsruddning.

Differentialdiagnostik mellan neuromyelitis optica och MS

Vid den kliniska debuten av neuromyelitis optica respektive MS kan symtomatologin vara likartad. Det är vanligt att man insjuknar med ensidig optikusneurit eller myelit vid MS och obligat vid neuromyelitis optica. Avsevärt nedsatt synprestation vid optikusneurit med risk för sequelae är vanligare vid neuromyelitis optica än vid MS. Vanligtvis ger neuromyelitis optica svår symmetrisk tetra- eller paraplegi, skarp nivå av känselnedsättning nedanför lesionen och blås- och tarmdysfunktion. MS-myelit ger oftare mer diskreta och asymmetriska bortfall. Symtomgivande lesioner utanför synnerv och ryggmärg är sällsynta vid neuromyelitis optica. Vid den diagnostiska utredningen skiljer sig även fynden vid MR-undersökning respektive analys av cerebrospinalvätskan åt (Tabell I och II).

Skillnader mellan sjukdomarna avseende debutålder, könsfördelning och sjukdomsförlopp kan också bidra i diagnosti-

■ fakta 1

Diagnostiska kriterier för neuromyelitis optica (NMO) [3]

Absoluta kriterier

- Optikusneurit
- Akut myelit

Stödjande kriterier

Minst 2 av följande 3:

- Spinal MR-undersökning

visar långsträckt lesion av ≥ 3 kotors höjd

- Cerebral MR-undersökning uppfyller inte diagnostiska kriterier för MS [4]
- Positiva NMO-IgG-antikroppar

»Vid den kliniska debuten av neuromyelitis optica respektive MS kan symtomatologin vara likartad.«

ken (Tabell III). Trots dessa skillnader mellan sjukdomarna har påvisande av NMO-IgG-antikroppar påtagligt ökat träffsäkerheten i diagnostiken. Vid misstänkt neuromyelitis optica är den diagnostiska sensitiviteten 54–91 procent och specificiteten >90 procent för NMO-IgG-antikroppar [2]. Detta har medfört att kliniska karakteristika liksom laboratorie- och MR-karakteristika reviderats för neuromyelitis optica, och påvisande av förhöjda NMO-IgG-antikroppar har tagits in i de nya diagnostiska kriterierna [3] (Fakta 1).

Vid MS saknas en specifik diagnostisk biomarkör. Diagnostiken bygger på en sammanvägning av kliniska karakteristika och fynd från MR-undersökning av hjärnan (ibland även spinal MR-undersökning) och från analys av cerebrospinalvätskan. Andra diagnoser som kan ge liknande symtom och utredningsfynd ska uteslutas. De reviderade diagnoskriterierna för MS [4] kräver, i likhet med tidigare kriterier, att sjukdomen uppvisar spridning i »tid och rum«. Efter den kliniska debuten uppnås emellertid detta numera oftast genom att nya MS-lesioner påvisas med upprepade MR-undersökningar. MS-diagnosen vid skovdebut kan därmed ställas inom någon till några månader efter klinisk sjukdomsdebut.

Klinik, MR och cerebrospinalvätska karakteriserar NMO

Den initiala NMO-beskrivningen av Devic [5] med bilateral optikusneurit och samtidig myelit har visat sig vara mycket ovanlig. Neuromyelitis optica debuterar vanligtvis som ensidig optikusneurit eller myelit och attackerna kommer vanligtvis sekventiellt [6]. Demografiska och kliniska karakteristika sammanfattas i Tabell III.

MR-undersökning av hjärnan visar oftast normala fynd under tidigt skede av neuromyelitis optica (55–84 procent) [6, 7]. Synnerven kan dock ladda kontrast vid debut/skov av akut optikusneurit [8]. Det är viktigt att observera att vitsubstanslesioner i hjärnan kan förekomma även vid neuromyelitis optica, ibland även tidigt i sjukdomsförloppet. Hos 60 procent av patienterna påvisas dessa lesioner under ett senare skede av sjukdomen [9]. Som regel är lesionerna ospecifika och oftare lokaliserade i hjärnstam, hypotalamus och corpus callosum eller periventrikulärt.

Den spinala MR-undersökningen visar vid neuromyelitis optica långsträckta, centrala, lågattenuerade och ofta kontrastladdande lesioner i hals- och bröststryg (≥3 kothöjder), medan lesionerna vid MS är kortare (≤2 kothöjder) och dorsalt lokaliserade (Tabell I). Analys av cerebrospinalvätskan visar vid neuromyelitis optica ofta mononukleär pleocytos med inslag av polymorfnukleära celler; ibland förekommer även inslag av eosinofila celler. Pleocytos med >50 leukocyter/μl föreligger i 15–30 procent av fallen [6, 7]. Oligoklonala IgG-band förekommer hos >90 procent av MS-patienterna men endast hos 15–30 procent av patienterna med neuromyelitis optica [6, 7].

Skillnader i epidemiologi, sjukdomsförlopp och prognos

MS drabbar framför allt vita individer och har en ojämn utbredning i världen med ökande prevalens med ökande avstånd från ekvatorn. I en nyligen genomförd studie av den nationella MS-prevalensen i Sverige fann man ca 189 fall/100 000, med en könsfördelning på 2,35 (kvinnor:män) [10]. MS-incidensen i Sverige har tidigare beräknats till ca 5/100 000.

Neuromyelitis optica är betydligt ovanligare än MS, framför allt bland individer med nordeuropeiskt ursprung. Könsfördelningen mellan kvinnor och män är >3:1 [11]. För neuromyelitis optica saknas säkra incidens- och prevalensuppgifter i Sverige. Däremot fann man nyligen i en studie från södra Danmark en incidens på 0,26/100 000 och en prevalens på 2,85/100 000. Från den danska regionens neurolog- och ögonkliniker granskades journaler över nyinsjuknade patienter med diagnosen MS, optikusneurit eller tvärsnittsmyelit mellan 1998 och 2008. Man fann att ca 20 procent av patienterna hade neuromyelitis optica [12]; rapporten talar för att neuromyelitis optica är en underdiagnostiserad sjukdom på våra breddgrader.

I 80–90 procent av NMO-fallen föreligger upprepade skov av optikusneurit och myelit, medan resterande fall har monofasisk sjukdom [6, 13]. Efter klinisk debut får 60 procent av patienterna med återkommande skov ett nytt skov inom 1 år, och 90 procent får ett nytt skov inom 3 år [6]. Jämfört med de initiala MS-skoven, som oftast helt eller till stor del går i remission, är skoven vid neuromyelitis optica mer destruktiva och lämnar ofta betydande funktionsförluster. Inom 5 år efter debuten är mer än 50 procent blinda på ett eller båda ögonen eller behöver gånghjälpmedel. Patienter med svårt första skov och hög skovaktivitet har sämre prognos [13].

Respiratorisk insufficiens på grund av akut cervikal myelit är den vanligaste dödsorsaken. Inom 5 år från sjukdomsdebut fann man i en studie att nästan en tredjedel av NMO-patienterna hade detta som dödsorsak [6]. Vid neuromyelitis optica sker funktionsförlusten stegvis i samband med skov, medan den vid MS oftast sker gradvis efter många års sjukdom och efter övergång till det sekundärprogressiva förloppet.

NMO-IgG-antikroppar centrala i diagnostiken

Vid flera studier har man funnit förhöjda nivåer av NMO-IgG-antikroppar även hos patienter som inte uppfyller kriterierna för neuromyelitis optica [3]. Dessa inkompleta NMO-fall har kallats »NMO spectrum disorders« och utgörs av patienter med framför allt enstaka eller rekurrenta långsträckta myeliter (25–60 procent är NMO-IgG-positiva), patienter med enstaka eller rekurrenta optikusneuriter (25 procent är NMO-IgG-positiva) och patienter med inkomplett neuromyelitis optica och cerebrala lesioner.

Vid positiv NMO-IgG-analys vid debutskovet är risken hög för ytterligare skov, medan seronegativa patienter med optikusneurit eller myelit löper låg risk för ytterligare skov [14]. Optikosspinal MS ansågs vara en speciell form av MS i Japan. En stor del av dessa fall var emellertid seropositiva för NMO-IgG-antikroppar, vilket har inneburit att dessa klassificerats om till neuromyelitis optica [15].

En annan viktig observation är att andra autoantikroppar som ANA, SSA/Ro eller SSB/La, som associeras till systemisk lupus erythematosus (SLE) och Sjögrens syndrom, också kan förekomma vid neuromyelitis optica [16]. Andra autoimmuna sjukdomar är också överrepresenterade vid neuromyelitis optica. Således ska bestämning av NMO-IgG-antikroppar ingå i diagnostiken vid utredning av optikusneurit och myelit även vid annan känd autoimmun sjukdom eller då andra autoantikroppar påvisats.

Immunpatogenes och patologi vid neuromyelitis optica

Akvaporin-4 är den dominerande vattenkanalen inom CNS [17] och uttrycks huvudsakligen på astrocyterna. Vid immunhistokemisk färgning kan man lokalisera dessa vattenkanaler till astrocyternas fotutskott, som är ansamlade utefter kärl i CNS, framför allt pialt eller subpialt [18]. Akvaporin-4 har som funktion att reglera vattenhomeostasen i CNS och akti-

veras vid hjärnödemed, tex vid skalltrauma, ischemisk stroke och inflammationer/infektioner inom CNS.

Vid neuromyelitis optica binder specifika NMO-IgG-antikroppar till akvaporin-4-vattenkanaler [19-21] och komplement aktiveras, vilket leder till massiv infiltration av leukocyter, även omfattande polymorfnukleära celler och eosinofiler. Angreppet leder till demyelinisering, nekroser och kaviteter i ryggmärg och synnerv, vilket är orsaken till att lesionerna vid neuromyelitis optica oftare ger betydande sequelae.

Till skillnad från MS, där den karakteristiska oligoklonala IgG-bildningen sker selektivt intratekalt, är produktionen av NMO-IgG-antikropparna systemisk och detekteras i serum från perifert blod.

Behandling av neuromyelitis optica

Akuta skov av optikusneurit eller myelit behandlas med högdos metylprednisolon intravenöst (1000 mg dagligen under 3 konsekutiva dagar). Patienter med bristfälligt terapivärde behandlas med plasmaferes. Behandlingen ska påbörjas tidigt för att minska risken för sequelae. Dessa rekommendationer gäller svåra skov oavsett om orsaken är neuromyelitis optica eller MS. Vid neuromyelitis optica ger steroidbehandlingen effekt i 80 procent av fallen [6], och en stor andel av patienter med terapivikt svarar på plasmaferesbehandling.

Förebyggande peroral immunsuppressiv behandling rekommenderas, och förstahandsbehandlingen är steroider och azatioprin. Initiala doser med prednisolon 1 mg/kg/dag i kombination med azatioprin 2,5–3 mg/kg/dag trappas långsamt ut under ca 3 månader, och vanligtvis kan underhållsbehandling med 10–15 mg prednisolon/dag i kombination med azatioprin 75 mg dagligen hämma vidare sjukdomsaktivitet. Långvarig behandling under minst 5 år rekommenderas.

Vid bristfällig effekt kan annan immunsuppressiv behandling som cyklofosamid eller mykofenolatmofetil prövas. De senaste åren har emellertid rituximab (monoklonal antikropp riktad mot CD20 på B-celler) visat goda effekter och utgör oftast det första valet om prednisolon i kombination med azatioprin inte ger tillräcklig effekt eller oacceptabla biverkningar.

Samtliga diagnostiska kriterier var uppfyllda i vårt fall

Det beskrivna fallet visar med tydlighet de differentialdia-

gnostiska svårigheterna med neuromyelitis optica och MS. Hos vår patient förelåg ett skovvist sjukdomsförlopp, symtom och avvikande neurologiskt statusfynd tydande på multipla lesioner i CNS samt oligoklonala IgG-band i cerebrospinalvätskan. Kliniskt stöd för MS-diagnos skulle därmed förefalla vara uppfyllt både enligt äldre [22] och aktuella [4] diagnostiska kriterier. Emellertid anges i båda dessa kriterier att ingen annan bättre förklaring (diagnos) ska föreligga, och MR-fyndet uppfyllde inte MR-kriterierna för MS [4].

Avsaknad av vitsubstanslesionser vid diagnostisk MR-undersökning av hjärnan ska alltid föranleda vidare utredning, och bristen på multipla cerebrala vitsubstanslesionser vid efterföljande MR-undersökningar ska alltid leda till att MS-diagnosen ifrågasätts. Dessutom visade spinal MR-undersökning en långsträckt myelit, som inte är förenlig med MS. Samtliga diagnostiska kriterier för neuromyelitis optica var uppfyllda [3].

De ofta svåra myelitskoven svarade initialt påtagligt väl på steroidbehandling, vilket är relativt atypiskt för MS. Fallet visar dessutom att immunmodulerande behandling inte har effekt på neuromyelitis optica. Immunsuppressiv behandling har däremot god effekt i de flesta fall.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Jan Lycke har erhållit föreläsningarsvoden från Bayer Schering Pharma, BiogenIdec, Merck Serono, Sanofi-Aventis och Astra Tech samt arvodrats för medverkan i referensgrupp vid BiogenIdec och Merck Serono. Jan Lycke har erhållit forskningsanlag från BiogenIdec. Jan Lycke har medverkat som huvudprövare i läkemedelsprövningar sponsrade av Bayer Schering Pharma, BiogenIdec, BioMS, Genzyme, Merck Serono, Novartis, GlaxoSmithKline och UCB. Clas Malmeström har erhållit föreläsningarsvoden från BiogenIdec, Merck Serono och Sanofi-Aventis samt arvodrats för medverkan i referensgrupp vid Novartis. Clas Malmeström har erhållit forskningsanlag från BiogenIdec. Clas Malmeström har medverkat som prövare i läkemedelsprövningar sponsrade av Bayer Schering Pharma, BiogenIdec, BioMS, Genzyme, Merck Serono, Novartis, GlaxoSmithKline och UCB.*

[Kommentera](#) denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364:2106-12.
- Waters P, Vincent A. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: current status of the assays. *Int MS J*. 2008; 15:99-105.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66:1485-9.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the »McDonald Criteria«. *Ann Neurol*. 2005;58:840-6.
- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53:1107-14.
- de Seze J, Stojkovic T, Ferriby D, Gauvrit JY, Montagne C, Mounier-Vehier F, et al. Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci*. 2002;197:57-61.
- Kupersmith MJ, Alban T, Zeiffer B, Lefton D. Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. *Brain*. 2002;125:812-22.
- Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2006;63:390-6.
- Ahlgren C, Odén A, Lycke J. High prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler*. 2010;16:S55, P187.
- Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: effect of gender. *J Neurol Sci*. 2009;286:18-23.
- Asgari N, Lillevang S, Skejoe P, Owens T, Falah M, Stenager E, et al. NMO in Caucasian population. A population-based study. *Mult Scler*. 2010;16:S203, P596.
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*. 2003;60: 848-53.
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Limbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*. 2006;59:566-9.
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Nakashima I, Fujihara K, Lennon VA. OSMS is NMO, but not MS: proven clinically and pathologically. *Lancet Neurol*. 2006;5:110-1.
- Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008; 65:78-83.
- Inoue M, Wakayama Y, Liu JW, Murahashi M, Shibuya S, Oniki H. Ultrastructural localization of aquaporin 4 and alpha1-syntrophin in the vascular feet of brain astrocytes. *Tohoku J Exp Med*. 2002;197:87-93.
- Jarius S, Paul F, Franciotta D, Waters P, Zipp F, Hohlfeld R, et al. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4:202-14.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005; 202:473-7.
- Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 2007;130:1224-34.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13:227-31.