

Neuromyelitis optica

BAKGRUNN Neuromyelitis optica (NMO) er en sjelden autoimmun inflammatorisk sykdom i sentralnervesystemet som hovedsakelig kjennetegnes av residiverende optikusnevritt og langstrakt tværssnittsmylett. Formålet med denne artikkelen er å presentere oppdatert kunnskap om kliniske symptomer, diagnostikk, patogenese og behandling av tilstanden.

KUNNSKAPSGRUNNLAG Oversikten er basert på et skjønsmessig utvalg av engelskspråklige originalartikler, metaanalyser og oversiktsartikler funnet i PubMed og på forfatternes egne erfaringer med pasientgruppen.

RESULTATER Tidligere var neuromyelitis optica antatt å være en variant av multipel sklerose, men oppdagelsen av akvaporin-4-antistoff hos pasienter med neuromyelitis optica har endret kunnskapsgrunnlaget. Årsaken til utvikling av tilstanden er ennå ukjent, men det er vist at antistoffene binder selektivt til en vannkanal hovedsakelig uttrykt på astrocytter ved blod-hjerne-barrieren, som har en viktig rolle i regulering av hjernevolum og ionehomeostase. Klinisk kjennetegnes tilstanden av optikusnevritt og/eller tværssnittsmylett. Diagnosen stilles på grunnlag av anamnese, klinisk undersøkelse, MR-undersøkelse av hjerne og ryggmarg, analyse av cerebrospinalvæske, visuelt fremkalt respons og blodprøve med analyse for akvaporin-4-antistoff. Når diagnosen er stilt, er rask behandling viktig. I akutfasen anbefales metylprednisolon intravenøst. Til forebygging er det flere alternativer, men primært anbefales peroral behandling med prednisolon og azatioprin eller intravenøs infusjon med rituximab. Behandlingen skiller seg fra den som gis ved multipel sklerose. Noen av de vanlige immunmodulerende medikamentene brukt ved multipel sklerose kan føre til forverring av neuromyelitis optica.

FORTOLKNING Tilstanden er en viktig differensialdiagnose til multipel sklerose, men skiller seg fra denne både klinisk, prognostisk og behandlingsmessig. Pasientene har stor risiko for sekvele etter anfall, og det er derfor viktig med tidlig diagnose og behandling.

Neuromyelitis optica (NMO) er en demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet som er assosiert med antistoffer mot akvaporin-4. Tilstanden er sjelden, men kan forveksles med multipel sklerose og er derfor viktig å kjenne til. Pasienter med neuromyelitis optica debuterer typisk med optikusnevritt eller tværssnittsmylett og kan oppsøke lege med symptomer som sløret syn og smerter ved øybevegelser, nummenhet under et bestemt tværssnittsnivå eller lamelser.

Kunnskapsgrunnlag

Denne oversikten bygger på forfatternes egne kliniske erfaringer med pasientgruppen samt et skjønsmessig utvalg av engelskspråklige original- og oversiktsartikler funnet etter litteratursøk i PubMed med søkeordene «neuromyelitis optica» og «NMO» kombinert med «history», «symptoms», «aquaporin 4», «NMO-IgG», «MRI», «pathology», «treatment», «prognosis», «multiple sclerosis», «NMO spectrum disorders». Søket ble avsluttet i februar 2013.

Historikk

Den første som beskrev en sammenheng mellom optikusnevritt og myelitt hos en pasient, var sir Thomas Albutt i 1870 (1).

Betegnelsen neuromyelitis optica ble første gang brukt i 1894 av den franske nevrologen Eugène Devic, som beskrev 16 pasienter. Beskrivelsen ble utgangspunkt for fastsettning av diagnosekriterier for tilstanden, som deretter også ble kalt Devic's disease. Neuromyelitis optica var i over 100 år antatt å være en variant av multipel sklerose, på tross av observerte ulikheter i pasientgruppen.

I 2004 ble sirkulerende IgG1-antistoff mot akvaporin-4 påvist i serum hos en undergruppe av pasienter med antatt multipel sklerose (2). Dette førte til en ny forståelse av neuromyelitis optica, som nå er etablert som en egen sykdomstilstand.

Forekomst

Prevalensen er ca. 1/100 000 individer (3). Tilstanden er regnet å være hyppigst i ikke-kaukasiske befolkningsgrupper. Andelen pasienter med demyeliniserende sykdom som fyller kriteriene for neuromyelitis optica utgjør bare 1–2 % blant pasienter fra Europa, Nord-Amerika og Australia, men 20–50 % av pasienter i Karibia og Asia (4).

Det er ikke gjort studier på prevalens av neuromyelitis optica i Norge, men i en dansk studie fant man en overraskende høy prevalens på 4,4/100 000 (5). Ratioen kvinner :

Silje Agnethe Stokke Kvistad
silje.agnethe.stokke@helse-bergen.no

Stig Wergeland

Øivind Torkildsen


Nevrologisk avdeling
Haukeland universitetssykehus

Kjell-Morten Myhr

Nevrologisk avdeling
Haukeland universitetssykehus
og
KG Jebsen senter for MS-forskning
Klinisk institutt 1
Universitetet i Bergen

Christian A. Vedeler

Nevrologisk avdeling
Haukeland universitetssykehus
og
Klinisk institutt 1
Universitetet i Bergen

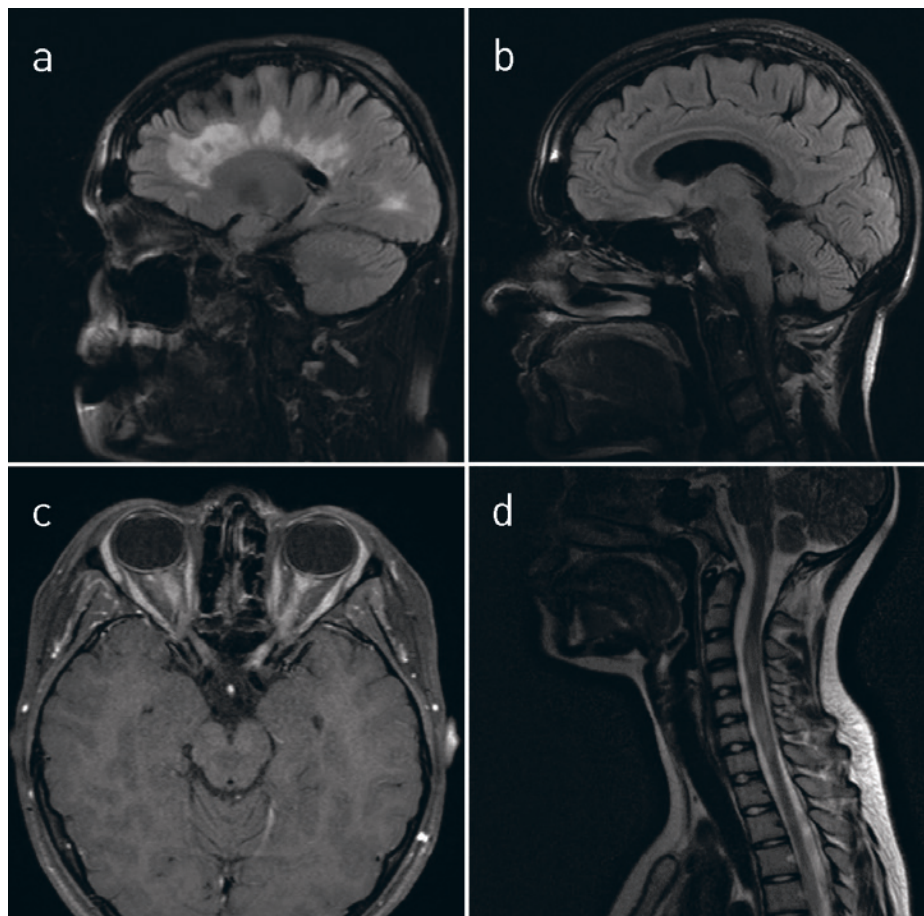
 Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

HOVEDBUDSKAP

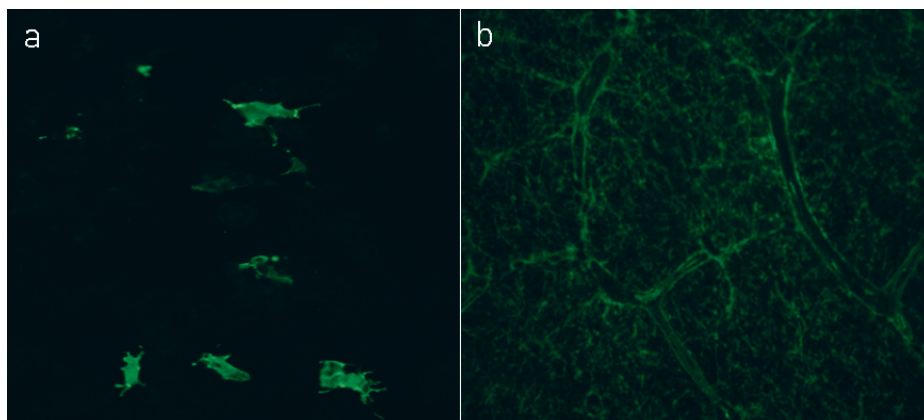
Neuromyelitis optica er en sjelden inflammatorisk, demyeliniserende lidelse i sentralnervesystemet hvor man har identifisert et spesifikt antistoff rettet mot akvaporin-4 på astrocytter

Tilstanden er en viktig differensialdiagnose til multipel sklerose.

Tidlig diagnose og behandling er viktig for å hindre gjentatte anfall, som kan føre til permanent funksjonssvikt



Figur 1 a) MR-bilde som viser typiske periventrikulære forandringer hos pasient med multipl sklerose. b) Dette ses vanligvis ikke hos pasienter med neuromyelitis optica. c) Ved neuromyelitis optica ses ofte optikusnevritt, i dette tilfellet bilateralt, og d) myelitt, i dette tilfellet i cervikal medulla



Figur 2 a) Antistoff i serum fra pasient med neuromyelitis optica som farger transfekterte akvaporin-4-celler, og b) akvaporin-4 i tværsnitt av n. opticus

menn er 3–9 : 1 (3, 6). Gjennomsnittlig debotalder er 39 år (7), hvilket er opp mot ti år senere enn for multipl sklerose, men også barn og eldre kan bli rammet (8).

Utredning og kliniske symptomer

Neuromyelitis optica er klinisk karakterisert av optikusnevritt, som kan være bilateral, og transvers myelitt som strekker seg over mer

enn tre vertebralsegmenter. Vanlige symptomer ved optikusnevritt er synstap og retrobulbære smerter som forverres ved øyebevegelser. Pasienter med myelitt kan ha paraller tetraparese, sensibilitetstap under et bestemt ryggmargsnivå samt blæredysfunksjon. I noen tilfeller kan pasientene få symptomer fra hjernestammen som kvalme, hikke og i alvorlige tilfeller respirasjons-

vansker. Det kliniske forløpet kan være monofasisk, men ca. 90 % av pasientene får gjentatte episoder, oftest innen 2–3 år etter sykdomsdebut (9, 10).

I tillegg til anamnese og klinisk undersøkelse inkluderer utredningen MR-undersøkelse (magnetisk resonanstomografi) av hjerne og ryggmarg, analyse av cerebrospinalvæske, visuelt fremkalt respons og blodprøver (fig 1). Ved neuromyelitis optica kan det påvises et spesifikt antistoff rettet mot akvaporin-4, en osmosedrevet vannkanal (fig 2). Dette finnes i serum hos ca. 75 % av pasientene (2, 11). Antistoffet kan også påvises i cerebrospinalvæsken, men kun forbigående i akuttfasen hos et fåtall av pasientene. Rutinemessig undersøkes derfor kun serum for slike antistoffer. Ifølge europeiske retningslinjer kan det ved høy klinisk mistanke, men negativ akvaporin-4-antistoffprøve være aktuelt å gjenta testen eller teste i cerebrospinalvæsken (12). I Norge utføres disse testene ved Haukeland universitetssykehus og Oslo universitetssykehus, Ullevål.

I akuttforløpet viser cerebrospinalvæsken ofte pleocytose med 50–100 · 10⁶ celler/l, oftest polymorfonukleære, og forhøyet proteinnivå. Oligoklonale bånd forekommer hos under 30 % av pasientene. Cerebrospinalvæskefunnene skiller seg fra funn ved multipl sklerose, hvor det vanligvis er mild pleocytose med mononukleære celler og oligoklonale bånd hos over 95 %. På grunn av høy grad av astrocyttskade er det påvist et høyere nivå av neurofilament (neurofilament heavy chain) og av et gliaspesifikt strukturprotein (glial fibrillary acidic protein) i cerebrospinalvæsken hos pasientene med neuromyelitis optica enn hos pasienter med multipl sklerose. Disse prøvene kan muligens bli aktuelle som diagnostiske markører for akvaporin-4-antistoffnegative pasienter (12–14).

Typiske MR-funn hos pasientene er sentrale lesjoner i ryggmargen som strekker seg over minst tre vertebralnivåer. Det er vanlig med normal MR-undersøkelse av hjerne ved debuttidspunktet, men opptil 80 % av pasientene kan etter hvert utvikle cerebrale MR-forandringer. Disse er ofte ukarakteristiske og asymptomatiske (12, 13). Bare ca. 10 % har cerebrale MR-funn som regnes som mer typiske for neuromyelitis optica på grunn av lokalisering til områder med høy tetthet av akvaporin-4, som hypothalamus og periakveduktale hjernestammeområder (15–18). Til sammenlikning viser MR-undersøkelse av pasienter med multipl sklerose ofte typiske periventrikulære hvitsubstanslesjoner i hjernen samt korte, flekkvise perifere lesjoner i ryggmargen.

Visuelt fremkalt respons måler ledningshastigheten i n. opticus. Hvis pasienten har hatt optikusnevritt vil det ofte manifestere

Tabell 1 Demografiske og kliniske kjennetegn, utredning, patologiske funn og behandling ved neuromyelitis optica og multipel sklerose

	Neuromyelitis optica	Multipel sklerose
Demografiske kjennetegn		
Kvinner : menn	3–9 : 1	2–3 : 1
Debutalder (år)	40–60	20–40
Annen autoimmun sykdom	Vanlig	Sjelden
Kliniske tegn		
Cerebrale symptomer	Uvanlig, i så fall sent i forløpet	Vanlig, tidlig i forløpet
Episoder med optikusnevritt og/eller myelitt	Oftest alvorlige	Oftest milde
Restsymptomer	Tidlige og uttalte	Senere i forløpet
Forløp	Anfallsvis, sjelden progredierende	Anfallsvis, etter hvert progredierende hos de fleste
Utredning		
MR hjerne	Normal eller uspesifikke funn. Ca.10% har «typiske» neuromyelitis optica-lesjoner	Periventrikulære lesjoner i hvit substans
MR ryggmarg	Langstrakte sentrale lesjoner over 3 vertebrae	Perifere asymmetriske lesjoner
Cerebrospinalvæske, oligoklonale bånd	15–30 %	90–95 %
Cerebrospinalvæske, celler	Moderat pleocytose, polymorfonukleære celler	Mild pleocytose, mononukleære celler
Akvaporinantistoff	Påvises i serum og ev. i cerebrospinalvæske	Påvises ikke
Patologiske funn		
Tidlige funn	Astrocyttskade, tap av akvaporin-4 før demyelinisering	Oligodendrocytttap og myelinfragmentering initialt
Behandling		
Forebyggende behandling	Prednisolon/azatioprin eller rituximab er førstelinjehandling	Betainterferon eller glatirameracetat er førstelinjehandling

seg med redusert ledningshastighet ved visuelt fremkalt respons. Dette kan ses hos både pasienter med neuromyelitis optica og hos pasienter med multipel sklerose.

Diagnosekriterier

Ifølge Wingerchuk og medarbeideres diagnosekriterier fra 2006 skal pasienter med neuromyelitis optica ha optikusnevritt og myelitt samt minst to av tre av følgende tilleggskriterier (12, 19):

- Medullær(e) MR-lesjon(er) som strekker seg over minst tre vertebrae
- Ikke typiske multipel sklerose-funn på MR-undersøkelse (normal cerebral MR eller atypiske lesjoner)
- Akvaporin-4-antistoff i serum

Kriteriene har en spesifisitet på 83,3 % og en sensitivitet på 87,5 % (20). Merk at det ikke er krav om sammenfall i tid for optikusnev-

ritt og myelitt. Et internasjonalt panel av eksperter på multipel sklerose kom i 2008 med et forslag til reviderte kriterier for neuromyelitis optica, hvor det legges mer vekt på funn ved MR-undersøkelse. I tillegg ble utelukkelse av autoimmune sykdommer inkludert som et eget hovedkriterium (21).

Det er utarbeidet europeiske retningslinjer for diagnostikk av neuromyelitis optica hvor både kriteriene fra 2006 og 2008 vektlegges, men det er ikke tatt stilling til hvilke av kriteriene som er best egnet for å sette diagnosen (12).

Varianter av neuromyelitis optica

Pasienter med akvaporin-4-antistoff i serum som ikke fyller diagnosekriteriene, hører til i gruppen som på engelsk kalles «NMO spectrum disorders». Dette gjelder pasienter med gjentakende isolert transvers myelitt eller optikusnevritt, pasienter med transvers

myelitt eller optikusnevritt assosiert med autoimmune sykdommer og pasienter med hjernelesjoner typiske for neuromyelitis optica. 10–40 % av pasienter med neuromyelitis optica har komorbide autoimmune tilstander som eksempelvis systemisk lupus erythematosus, Sjögrens syndrom, hypothyreose og myasthenia gravis (9, 16, 22).

Differensialdiagnostikk

Flere tilstander kan gi symptomer som ved neuromyelitis optica. Initialt vil både multipel sklerose, cerebrovaskulær sykdom, malignitet, infeksjoner i sentralnervesystemet, metabolske forstyrrelser, arvelige optikusnevropatier og andre øyesykdommer i retina, akutt disseminert encefalomyelitt og Guillain-Barrés syndrom kunne være aktuelle differensialdiagnoser (12). Grundig anamnese med vektlegging av tilleggssymptomer og utredning med blodprøver, MR-

undersøkelser og spinalpunksjon vil oftest være avklarende.

Å skille neuromyelitis optica fra multipel sklerose kan derimot være en diagnostisk utfordring. Begge tilstandene kan debutere med myelitt og optikusnevritt. Utredning med MR-undersøkelse og spinalpunksjon kan i noen tilfeller vise funn mer forenlig med én av tilstandene og slik være oppklarende. Hos pasienter hvor det etter grundig anamnese og utredning ikke er klassiske multipel sklerose-funn som gjør diagnosen sikker, anbefales utredning med serum-akvaporin-4-antistoffmåling.

Ved mistenkt neuromyelitis optica er den diagnostiske sensitiviteten 54–91 % og spesifisiteten over 90 % for akvaporin-4-antistoff (23, 24). Det er viktig å kunne skille tilstandene klart fra hverandre, da det er ulik prognose og forskjellig behandlingsregime. Pasienter med neuromyelitis optica har ofte alvorligere symptombilde og dårligere remisjon etter forverringsepisoder enn pasienter med multipel sklerose, dermed også større sekveler og akkumulerende funksjonssvikt (3, 25). I tabell 1 presenteres de viktigste forskjellene mellom neuromyelitis optica og multipel sklerose (8, 18, 23, 26).

Patologi og patofysiologi

Det finnes genetisk predisponerende faktorer for neuromyelitis optica – ca. 3 % har affiserte slektninger (6) og visse HLA-vevstyper er assosiert med tilstanden (4, 6, 27).

Akvaporin-4-antistoffet, som er påvist ved tilstanden, binder selektivt til denne vannkanalen, som hovedsakelig er uttrykt i astrocytenes fotprosesser ved blod-hjerne-barrieren. I sentralnervesystemet finnes akvaporin-4 hovedsakelig i retina, n. opticus, hypothalamus, cerebellum, periventrikulære og perikveduktale regioner og i medulla (6).

Akvaporin-4 har en viktig rolle når det gjelder væskebalansen mellom hjerneceller, blod og cerebrospinalvæske og er dermed et viktig element i reguleringen av hjernevolum og ionehomøostase (28–30). Den utløsende mekanismen for utvikling av autoimmunitet er ukjent. I de fleste tilfeller foreligger det ingen utløsende hendelse, men det er beskrevet tilfeller med forutgående infeksjoner. Også forutgående vaksinasjon og kreft, særlig lungekreft, brystkreft og lymfom, har vært foreslått som mulige triggermekanismer (6, 9, 16, 17). Akvaporin-4-antistoffene bidrar sannsynlig i patogenesen, men det er ikke kartlagt hvordan disse passerer blod-hjerne-barrieren.

Typiske nevropatologiske funn ved neuromyelitis optica er demyelinisering, aksontap og nekrose i hvit og grå substans. Tidlige patologiske funn er karakterisert av akutt skade av perivaskulære astrocytter og uttalt tap av akvaporin-4 med påfølgende demyelinise-

ring. Dette skiller seg fra patologiske funn ved multipel sklerose, hvor tap av oligodendrocytter og myelinfragmentering er de tidligste funn (13, 18).

Behandling

Pasienter med neuromyelitis optica har stor risiko for sekvele etter anfall – rask diagnose og behandling er derfor viktig. I retningslinjene fra European Federation of Neurological Societies (EFNS) anbefales høydose intravenøs metylprednisolon i 3–5 dager som akuttbehandling (12). Studier har vist at ca. 80 % av pasientene responderer på dette (9). Ved manglende respons etter fem dagers behandling eller ved kun delvis respons i løpet av 7–10 dager anbefales plasmaferease (12, 31–33). Immunglobuliner intravenøst har også vært forsøkt som behandling, men det foreligger ingen større studier på dette.

Forebyggende behandling bør startes straks diagnosen er stilt for å hindre nye anfall. Anbefalt førstelinjebehandling ifølge europeiske retningslinjer er prednisolon og azatioprin peroralt eller intravenøs infusjon med rituximab (12). Vanlig dosering av azatioprin er 2,5–3 mg/kg/dag. Det er vanlig å gi preparatet i kombinasjon med prednisolon de første tre månedene, da man ikke oppnår optimal effekt før dette. Prednisolon gis vanligvis i dosen 60 mg daglig de første ukene, deretter er det gradvis nedtrapping over tre måneder til seponering. Rituximab-doseringen er 1 g intravenøst dag 1 og dag 14, som kan gjentas hver 6.–9. måned. Ved en del behandlingssentre styres dette av når CD19-kvantitering av B-celler begynner å stige. I flere studier er signifikant forebyggende effekt av behandling med azatioprin og rituximab bekreftet (7, 15, 34–37).

For dem som ikke responderer på førstelinjebehandling, vil mykofenolamofetil i opptrappende dosering til 1 g × 2 være et godt alternativ (33, 38, 39). Annen potensielt effektiv behandling er metotreksat 15–25 mg per uke sammen med folat (33). Flere behandlingsalternativer er under utprøving, og særlig et nytt komplementhemmende antistoff kalt eculizumab har vist lovende resultater (40). Sannsynlig trengs det behandling med immunsuppressiv medikasjon over år. Hvis pasienten har vært anfallsfri i flere år og ikke lenger har påvisbare akvaporin-4-antistoffer, kan man forsøksvis gradvis seponere den immunsuppressive behandlingen.

Alle pasienter med neuromyelitis optica-variant skal ha akuttbehandling med metylprednisolon og eventuelt plasmaferease ved manglende effekt. Ofte anbefales tidlig oppstart av forebyggende behandling hos slike pasienter med alvorlige utfall og/eller akvaporin-4-antistoff i serum. Ved kun milde utfall og manglende antistoff vil man ofte

avvente forebyggende behandling, som imidlertid må vurderes hvis det kommer nye symptomer (12).

Pasienter med neuromyelitis optica kan utvikle kroniske plagsomme symptomer som smerter, spastisitet og blæredysfunksjon, og symptomatisk behandling er derfor viktig.

Det er viktig å skille neuromyelitis optica fra multipel sklerose, da medikamentene som brukes mot multipel sklerose, som be-tainterferon, natalizumab og fingolimod, kan føre til forverring av neuromyelitis optica (15, 18, 41–44). Hvorvidt glatirameracetat også kan brukes ved neuromyelitis optica, er usikkert (45).

Prognose

Gjentatte episoder med myelitt eller optikusnevritt med akkumulerende funksjonssvikt ses hos 90 % av pasientene.

Faktorer som taler for residiverende forløp er kvinnekjønn, høy debutalder og komorbiditet med annen autoimmun sykdom (3, 9). Det er typisk at symptombildet forverres over dager for så å bli bedre i løpet av uker og måneder, men pasientene får vanligvis restsymptomer. Det er mer uttalte kliniske symptomer ved neuromyelitis optica enn ved multipel sklerose, men dette kan variere. Pasienter som har akvaporin-4-antistoff har ofte verre anfall (11). Hyppige tilbakefall de første to år av sykdommen, alvorlig første episode og komorbiditet med annen autoimmun sykdom taler for dårlig prognose (10, 46). Som ved multipel sklerose er det også ved neuromyelitis optica økt risiko for anfall post partum. Tilstanden går vanligvis ikke over i et sekundært, progredierende forløp, slik man ofte ser ved multipel sklerose.

Konklusjon

Neuromyelitis optica er en sjelden, men alvorlig demyeliniserende sykdom. Multipel sklerose er den viktigste differensialdiagnosen. Ved begrenset sykdom og ved første episode med kliniske symptomer (klinisk isolert syndrom) kan det være vanskelig å skille mellom neuromyelitis optica og multipel sklerose. En liten andel av seronegative pasienter med neuromyelitis optica vil på et tidspunkt fylle diagnosekriteriene for multipel sklerose – og motsatt. Ca. 7 % av pasienter med klinisk isolert syndrom vil på et tidspunkt fylle diagnosekriteriene for neuromyelitis optica. Det foreligger således en overlappning mellom tilstandene.

Etter oppdagelsen av akvaporin-4-antistoff er tilstanden blitt bedre kartlagt og diagnosekriteriene revidert. Det er sannsynlig at pasienter med neuromyelitis optica diagnostisert før dette hadde en feilaktig multipel sklerose-diagnose. Det er viktig å

kjenne til sykdommen og stille riktig diagnose tidlig, da tilstanden skiller seg fra multipel sklerose når det gjelder både behandling og prognose (18).

Silje Agnethe Stokke Kvistad (f. 1980)

er lege i spesialisering.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt stipend og reisestøtte fra Biogen Idec.

Stig Wergeland (f. 1978)

er ph.d. og lege i spesialisering.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorar fra Sanofi-Aventis, reisestøtte fra Novartis, Merck-Serono, Bayer og Biogen Idec og forskningsstøtte fra Biogen Idec.

Øivind Torkildsen (f. 1979)

er ph.d., postdoktor og lege i spesialisering.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorar, reisestøtte, forskningsstøtte og/eller deltatt i legemiddelutprøving finansiert av Biogen Idec, Genzyme, Novartis, Merck-Serono, Sanofi-Aventis og/eller Teva.

Kjell-Morten Myhr (f. 1963)

er professor og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorar, reisestøtte, forskningsstøtte og/eller deltatt i legemiddelutprøving finansiert av Allergan, Almirall, Bayer-Schering, Biogen Idec, Genzyme, Novartis, Merck-Serono, Roche, Sanofi-Aventis og/eller Teva.

Christian Alexander Vedeler (f. 1958)

er professor og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt reisestipend fra Baxter.

Litteratur

- Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation* 2013; 10: 8.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106–12.
- Kim W, Kim SH, Kim HJ. New insights into neuromyelitis optica. *J Clin Neurol* 2011; 7: 115–27.
- Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2012; 11: 535–44.
- Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP et al. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology* 2011; 76: 1589–95.
- Bukhari W, Barnett MH, Prain K et al. Molecular pathogenesis of neuromyelitis optica. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 12970–93.
- Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system. *Neurol Res Int* 2012. E-publisert 29.1.2012.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805–15.
- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107–14.
- Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol* 2004; 251: 47–52.
- Jarius S, Rupprecht K, Wildemann B et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 14.
- Sellner J, Boggild M, Clanet M et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1019–32.
- Takano R, Mitsu T, Takahashi T et al. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology* 2010; 75: 208–16.
- Miyazawa I, Nakashima I, Petzold A et al. High CSF neurofilament heavy chain levels in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007; 68: 865–7.
- Jacob A, McKeon A, Nakashima I et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 922–30.
- Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006; 63: 390–6.
- Hinson SR, McKeon A, Lennon VA. Neurological autoimmunity targeting aquaporin-4. *Neuroscience* 2010; 168: 1009–18.
- Barnett MH, Sutton I. Neuromyelitis optica: not a multiple sclerosis variant. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 215–20.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485–9.
- Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica. *Int MS J* 2006; 13: 42–50.
- Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14: 1157–74.
- O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 382–7.
- Lykke J, Malmeström C. Neuromyelitis optica – viktig differentialdiagnos till MS. Tidigt insatt behandling avgörande for prognosen. *Läkartidningen* 2010; 107: 3212–5.
- 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.
- Thornton IL, Rizzo JF, Cestari DM. Neuromyelitis optica: a review. *Semin Ophthalmol* 2011; 26: 337–41.
- Nevro-Nel. Norsk nevrologisk forenings prosedyrer. <http://nevro.legehandboka.no/> [23.7.2013].
- Matiello M, Kim HJ, Kim W et al. Familial neuromyelitis optica. *Neurology* 2010; 75: 310–5.
- Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002; 125: 1450–61.
- Nagelhus EA, Mathiesen TM, Ottersen OP. Aquaporin-4 in the central nervous system: cellular and subcellular distribution and coexpression with KIR4.1. *Neuroscience* 2004; 129: 905–13.
- Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007; 69: 2221–31.
- Llufriu S, Castillo J, Blanco Y et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009; 73: 949–53.
- Watanabe S, Nakashima I, Mitsu T et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; 13: 128–32.
- Palace J, Leite MI, Jacob A. A practical guide to the treatment of neuromyelitis optica. *Pract Neurol* 2012; 12: 209–14.
- Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998; 51: 1219–20.
- Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, Oliveira DM et al. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol* 2010; 67: 1131–6.
- Bedi GS, Brown AD, Delgado SR et al. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2011; 17: 1225–30.
- Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* 2011; 76: 1310–5.
- Carroll WM, Fujihara K. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2010; 12: 244–55.
- Sato D, Callegaro D, Lana-Peixoto MA et al. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 59–66.
- Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 554–62.
- Papeix C, Vidal JS, de Seze J et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; 13: 256–9.
- Barnett MH, Prineas JW, Buckland ME et al. Massive astrocyte destruction in neuromyelitis optica despite natalizumab therapy. *Mult Scler* 2012; 18: 108–12.
- Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2012; 18: 113–5.
- Kleiter I, Hellwig K, Berthele A et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2012; 69: 239–45.
- Wang KC, Lee CL, Chen SY et al. Glatiramer acetate could be a hypothetical therapeutic agent for neuromyelitis optica. *Med Hypotheses* 2011; 76: 820–2.
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003; 60: 848–53.

Mottatt 29.4. 2013, første revisjon innsendt 21.6. 2013, godkjent 23.7. 2013. Redaktør Sigurd Høy.