

7. Dansk Kirurgisk Selskab. Målbekræftelse for speciallægeuddannelsen i kirurgi. 2008. www.sst.dk/~media/Uddannelse%20og%20autorisation/Special%20og%20videreuddannelse/Laeger/Maalbeskrivelser/kirurgi_08.ashx (24. okt 2012).
8. Danske Regioner, Foreningen af Yngre Læger. Kortlægning af lægers arbejdsopgaver og arbejdstilrettelæggelse 2012. www.laeger.dk/nyhed/download/docs/F13793/YL_slutrapport.pdf (24. okt 2012).
9. Sundhedsstyrelsen. Speciallægeuddannelsen en status og perspektivering 2012. www.sst.dk/publ/Publ2012/EFUA/Laeger/Speciallaegeudd_statuspersp.pdf (24. okt 2012).
10. Ebdrup, M. Kommende kirurger opererer alt for sjældent. Dagens Medicin 30. marts 2006. www.dagensmedicin.dk/nyheder/kommende-kirurger-opererer-alt-for-sjaeldent/ (24. okt 2012).
11. Directive 2003/88/EC of the European Parliament and of the Council of 4 November 2003 concerning certain aspects of the organisation of working time: Article 22, para 1. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32003L0088:EN:HTML> (24. okt 2012).
12. Mestres CA, Revuelta JM, Yankah AC. The European Working Time Directive: quo vadis? Eur J Cardiothorac Surg 2006;30:571-3.
13. Canter R. Impact of reduced working time on surgical training in the United Kingdom and Ireland. Surgeon 2011;9:6-7.
14. Rusius V. Using the European working time directive for surgical trainees: how to make it work. Med Educ 2010;44:632-3.
15. ISCP Intercollegiate surgical curriculum programme. The intercollegiate surgical curriculum general surgery syllabus 2010 www.iscp.ac.uk/surgical/syllabus.aspx (24. okt 2012).
16. Bell RH, Banker MB, Rhodes RS et al. Graduate medical education in surgery in the United States. Surg Clin N Am 2007;87:811-23.
17. Basu CB, Chen LM, Hollier LH et al. The effect of the accreditation council for graduate medical education duty hours policy on plastic surgery resident education and patient care: an outcomes study. Plast Reconstr Surg 2004;114:1878-86.
18. Surgical Council on Resident Education. General surgery residency, curriculum outline 2011-2012 www.absurgery.org/xfer/curriculumoutline2011-12.pdf, (24. okt 2012).
19. American Board of Surgery. Booklet of information surgery 2012 www.absurgery.org/xfer/BookletofInfo-Surgery.pdf (24. okt 2012).
20. Schijven MP, Reznick RK, ten Cate OT et al. Transatlantic comparison of the competence of surgeons at the start of their professional career. Br J Surg 2010;97:443-9.
21. Chung RS. How much time do surgical residents need to learn operative surgery? Am J Surg 2005;190:351-3.
22. Brown NM, Helmer SD, Yates CL et al. The revised ACGME laparoscopic operative requirements: how have they impacted resident education? Surg Endosc 2012;26:1737-43.
23. Ihse I, Haglund U. The Swedish 40-hour workweek: how does it affect surgical care? Surgery 2003;134:17-8.
24. Wraighte P, Forward D, Manning P. The impact of the European working time regulations on orthopaedic trainee operative experience. Ann R Coll Surg Engl 2012;94:156-8.
25. McElearney ST, Saalwachter AR, Hedrick TL et al. Effect of the 80-hour work week on cases performed by general surgery residents. Am Surg 2005;71:552-5.
26. Moonesinghe SR, Lowery J, Shahi N et al. Impact of reduction in working hours for doctors in training on postgraduate medical education and patients' outcomes: systematic review. BMJ 2011;342:d1580.
27. Jamal MH, Doi SAR, Rousseau M et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of North American working hours restrictions on mortality and morbidity in surgical patients. Br J Surg 2012;99:336-44.
28. Dagash H, Chowdhury M, Pierro A. When can I be proficient in laparoscopic surgery? J Pediatr Surg 2003;38:720-4.
29. Benes V. The European Working Time Directive and the effects on training of surgical specialists (doctors in training): a position paper of the surgical disciplines of the countries of the EU. Acta Neurochir 2006;148:1227-33.

Neuromyelitis optica er en hyppig inflammatorisk demyeliniserende sygdom

Nasrin Asgari¹, Hanne Pernille Bro Skejøj², Søren Thue Lillevang³ & Egon Stenager⁴

Neuromyelitis optica (NMO) er en inflammatorisk demyeliniserende sygdom (IDS) i centralnervesystemet (CNS), og den er næst efter multipel sklerose (MS) formentlig den hyppigst forekommende IDS i CNS [1]. NMO er en sygdom med autoimmune karakteristika og kan forekomme sammen med andre autoimmune sygdomme enten sekventielt eller samtidigt [2-4].

Immunglobulin (Ig)G-autoantistoffer mod vandkanalen aquaporin-4 (AQP4) som det vigtigste autoantigen findes hos 60-75% af patienterne med NMO [5, 6]. IgG fra AQP4-antistof-positive patienter med NMO (NMO-IgG) er på den måde en serumbiomarkør for NMO [1]. Resultaterne af studier med mennesker og eksperimentelle studier støtter den antagelse, at anti-AQP4-antistof/NMO-IgG indgår i patogenesen af NMO [7, 8].

Klinisk, immunologisk og histopatologisk karakterisering har ført til en bedret forståelse af sygdommens forløb og patogenese. Praktiske konsekvenser er tidligere diagnosticering af NMO og bedre skelnen

af NMO fra MS og andre IDS-sygdomme. Dette har klinisk betydning på grund af forskelle i prognose og terapi.

Formålet med denne artikel er at beskrive NMO med et klinisk fokus og diskutere den evidens, som har medført, at NMO har udviklet sig fra Devic's kategoriske kliniske beskrivelse til et bredere sygdomsspektrum.

KLINISK DEFINITION AF NEUROMYELITIS OPTICA I HISTORISK PERSPEKTIV

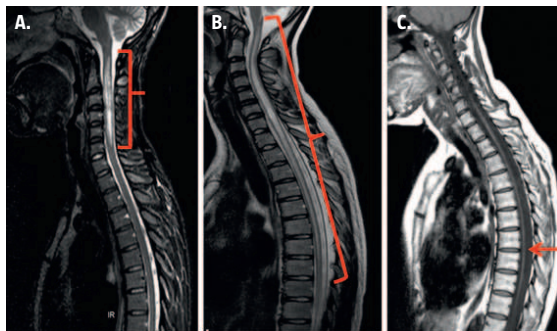
Kombinationen af opticus neuritis (ON) og transversal myelitis (TM) blev anerkendt som en sygdomsændring af *Albutt* i 1870 [9]. Den traditionelle definition af NMO stammer fra *Gault & Devic*, som i 1894 på grundlag af 17 tilfælde karakteriserede NMO som en akut, fulminant, monofasisk lidelse bestående af ON og TM, der forekommer samtidigt eller hurtigt efter hinanden [10]. En recidiverende/attakvis form for NMO blev rapporteret i 1927 [11].

STATUSARTIKEL

- 1) Neurologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt Vejle
- 2) Privathospitalet Aleris-Hamlet, Søborg
- 3) Klinisk Immunologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 4) Neurologisk Afdeling, Sygehus Sønderjylland

FIGUR 1

Sagittalt T2-vægtede (A og B) og sagittalt T1-vægtet (C) magnetisk resonans-skanningsbilleder af medulla spinalis fra tre anti-aquaporin-4-antistof/neuromyelitis optica-immunglobulin G-positive patienter. **A.** Cervikal langstrakt transversal myelitis (LETM). **B.** En cervikotorakal ekstrem LETM. **C.** Svær atrofi af medulla spinalis som følge af LETM.



NMO har været genstand for intens videnskabelig og klinisk interesse i de senere år, hvilket har ført til belysning af en endnu mere heterogen klinisk præsentation, der er baseret på karakterisering af patientpopulationer kombineret med magnetisk resonans (MR)-skanning [12]. Histopatologiske undersøgelser [13] og opdagelsen af anti-AQP4-antistof/NMO-IgG [6] støtter den antagelse, at autoantistoffer indgår i patogenesen af NMO.

EPIDEMIOLOGI

Resultaterne af tidligere epidemiologiske studier har indikeret etnisk baserede forskelle i prævalensen af NMO. Undersøgelserne stammer hovedsageligt fra Latinamerika, Østasien og Afrika, hvor 20-48% af patienterne med IDS i CNS havde NMO [7]. Disse undersøgelser blev udført i små studier, der hovedsageligt var baseret på patienter fra tertiære hospitaler og havde risiko for bias. Prævalensen af NMO anslås at være 0,3-4,4 pr. 100.000 personer [7]. I Danmark rapporterede man i et populationsbaseret studie om, at den årlige incidensrate for NMO i befolkningen var 0,4 pr. 100.000 personår (95% konfidens-interval (KI): 0,30-0,54) og prævalensen var 4,4 pr. 100.000 (95% KI: 3,1-5,7) personer [14]. NMO er hyppigere hos kvinder end hos mænd med en kvinde-/mandratio på > 3 [7]. Dermed er NMO mere almindeligt forekommende i en kaukasid befolkning end tidligere antaget. Til sammenligning er incidensraten for MS i Danmark anslået at være 6,4 pr. 100.000 hos kvinder og 3,9 pr. 100.000 hos mænd med en prævalens på 154,5/100.000 og en kvinde-/mandratio på 2,02 [15, 16]. Monofasisk NMO med samtidig bilateral TM og ON (klassisk Devics syndrom) forekommer kun i ca. 10% af tilfældene med ligelig fordeling af mænd og

kvinder [7]. Et sekundært progressivt klinisk forløb ses sjældent (hos ca. 2%) ved NMO [7]. Et attackvist forløb forekommer i 80-90% af tilfældene [7]. Anti-AQP4-antistof/NMO-IgG findes oftere ved attackvise forløb end ved monofasiske NMO [7]. Den gennemsnitlige alder ved debut af NMO er 36-39 år, men NMO kan forekomme hos både børn og ældre [7].

For nylig har man i et studie undersøgt etniske forskelle i de kliniske forløb hos AQP4-antistofpositive patienter med NMO [17]. Der blev foretaget en sammenligning mellem en britisk kohorte, der fortrinsvis bestod af kaukasider og afrocaribiere, og en japansk kohorte. Resultaterne indikerede, at debutalderen var lavere hos kaukasiderne end hos japanerne og endnu lavere hos afrocaribiere, og at disse havde sværere anfald og højere hyppighed af tilbagefald med dårligere funktionsniveau [17].

KLINISKE MANIFESTATIONER AF NEUROMYELITIS OPTICA

Det kliniske billede ved NMO omfatter TM, ON og hjernelæsioner [18]. Ved MR-skanning findes TM ofte lokaliseret cervikalt og i den øverste torakale del af medulla spinalis. Langstrakt vertikal udbredelse af medullalæsion over tre eller flere vertebrale segmenter er den vigtigste MR-skanningsmarkør for NMO og kaldes longitudinel ekstensiv TM (LETM) [14, 18, 19]. Ved MR-skanning af LETM ses disse med et højt signal på T2-vægtede billeder, og hvis undersøgelsen udføres i det akutte forløb, kan der på T1-vægtede billeder ses hypointensitet, ekspansivitet og opladning efter intravenøs kontrastinjektion (**Figur 1**). Høj cervikal TM kan involvere hjernestammen og føre til respirationssvigt og/eller vedvarende hikke og kvalme, der betragtes som typisk for NMO [18]. LETM leder ofte til svær symmetrisk paraplegi, sensorisk affektion kaudalt for læsionen og blæredysfunktion. Akut respiratorisk insufficiens er den hyppigste dødsårsag hos patienter med NMO [18]. LETM-læsioner ændres med tiden i form af recidiv, fragmentering eller atrofi [14, 20]. Fragmentering forekommer især under remission eller efter behandling med steroid [20]. En praktisk konsekvens af denne information er, at tidspunktet for MR-skanning af medulla er vigtigt for påvisning af LETM.

ON opstår ofte unilateralt med progressive og langvarige forløb [21]. De kliniske symptomer omfatter okulære smerter med synstab [21]. Diagnosen NMO bør overvejes hos patienter, som har tilbagevendende ON eller bilateral ON, særligt hvis der er manglende restitution [21]. Attakker af ON og TM opstår oftest sekventielt frem for samtidigt, og intervallet mellem neuritis- og myelitisattak kan være år eller endda årtier [7].

MR-skanning af hjernen viser ved debut af NMO ofte normale forhold eller uspecifikke læsioner, som radiologisk ikke opfylder kriterierne for MS [22]. Hjernelæsioner påvises med MR-skanning hos 60-71% af patienterne med NMO [23] og er ofte lokaliseret på steder med høj densitet af AQP4 [23]. I nye kliniske undersøgelser har man fundet, at hjernestammen, i særdeleshed area postrema, er et vigtigt angrebepunkt hos patienter med NMO.

Hjernelæsioner kan progredierte, så de på et senere tidspunkt radiologisk opfylder kriterierne for MS [14, 23]. Heterogene syndromer som f.eks. endokrinopati, posterior reversibel encefalopati, kognitiv dysfunktion og hjernestammesyndrom kan forekomme [7]. Spontan remission af neurologisk dysfunktion er sjælden ved NMO, og en remission er ofte inkomplet [7].

DIAGNOSTISKE KRITERIER

NMO er en alvorlig CNS-IDS med en mindre gunstig prognose end MS og med andre behandlingsmetoder, hvorfor en tidlig diagnose baseret på solide kriterier kan være afgørende. Forskellige sæt af kriterier for NMO er blevet indført i løbet af det seneste årti. Tre sæt af kriterier er blevet foreslået, heraf to af en forskergruppe fra Mayoklinikken [12, 18]. I 1999-kriterierne blev NMO beskrevet baseret på demografiske og kliniske oplysninger, herunder undersøgelse af cerebrospinalvæske (CSV) og MR-skanning fra 71 patienter. Disse kriterier havde begrænsninger, fordi et af de tre absolutte krav til NMO-diagnose var fravær af symptomer uden for n. opticus eller medulla [12]. I 2006 publicerede gruppen fra Mayoklinikken et nyt revideret sæt kriterier, der var baseret på en kohorte af 129 patienter, uafhængigt af 1999-kohorten [18]. Diagnosen blev etableret ved klinisk og radiologisk opfølgning efter sygdommens udbrud på et rent klinisk grundlag og uden kendskab til anti-AQP4-antistof/NMO-IgG-status. Når anti-AQP4-antistof/NMO-IgG-status blev medtaget i den endelige diagnose, blev der observeret bedre diagnostisk sensitivitet og specificitet [18]. Desuden blev begrebet NMO-spektrum baseret på tilstedeværelsen af anti-AQP4-antistof/NMO-IgG indført. NMO-spektrret omfatter en ufuldstændig eller begrænset form for NMO, som består af LETM eller tilbagevendende TM og tilbagevendende eller samtidig bilateral ON. Derudover kan LETM og ON være associeret med systemisk inflammatoriske sygdomme eller hjernelæsioner (**Tabel 1**).

Påvisning af anti-AQP4-antistof/NMO-IgG anvendes som et støttende kriterium i diagnosticering af den definitive form af NMO og er obligatorisk ved diagnosticering af NMO-spektrum [18]. Serumkoncentrationen af AQP4-antistof/NMO-IgG er relateret

til sygdomsaktiviteten og udbredelsen af læsioner i medulla spinalis og hjernen [24].

USA National Multiple Sclerosis Society (NMSS) foreslog i 2008 et andet sæt diagnostiske kriterier for NMO [25]. NMSS kræver tilstedeværelsen af LETM som et absolut krav og omfatter ikke NMO-spektrum. Imidlertid anerkender NMSS-kriterierne diagnose af nogle hjernelæsioner, herunder læsioner i medulla oblongata, hypothalamus og hjernestammen [25]. Diagnosen NMO baseret på enten Wingerchuk 2006-kriterier eller NMSS 2008-kriterier kan stilles på en rent klinisk baggrund hos en betydelig andel af patienterne (64-90%) [14, 18].

Som konklusion er tre sæt kriterier for NMO blevet indført. Men disse kriterier mangler at blive valideret i store undersøgelser, helst multicenterundersøgelser. Inkorporeringen af anti-AQP4-antistof/NMO-IgG i de diagnostiske kriterier har gjort det muligt at stille en tidlig diagnose af NMO og at adskille NMO fra MS og andre IDS-sygdomme.

TABEL 1

Diagnostiske kriterier for neuromyelitis optica.

Wingerchuk 2006-kriterier	NMSS 2008-kriterier
<i>Definitiv NMO</i>	<i>Definitiv NMO</i>
Absolutte kriterier:	Absolutte kriterier:
1) ON	1) ON
2) TM	2) LETM
<i>Mindst to af tre støttende kriterier:</i>	<i>Mindst et af to støttende kriterier:</i>
1) Oprindelig MR-skanning af hjernen opfylder ikke diagnostiske kriterier for MS	1) Oprindelig MR-skanning af hjernen opfylder ikke diagnostiske kriterier for MS
2) LETM	2) Positivt anti-AQP4-antistof/NMO-IgG
3) Positivt anti-AQP4-antistof/NMO-IgG	
<i>NMO-spektrum, associeret med positivt anti-AQP4 antistof/NMO-IgG samt et af følgende kriterier:</i>	<i>Inkluderer ikke NMO-spektrum</i>
1) LETM eller TM	
2) Recidiv af ON eller samtidig bilateral ON	
3) ON eller LETM associeret med systemisk inflammatorisk sygdom	
4) ON eller TM associeret med hjernelæsioner med typisk lokalisation for NMO (hypothalamus, corpus callosum, periventrikulært eller hjernestamme)	

AQP4 = aquaporin-4; IgG = immunoglobulin G; LETM = longitudinal ekstensiv TM; MR = magnetisk resonans; NMO = neuromyelitis optica; NMSS = USA National Multiple Sclerosis Society; ON = opticus neuritis; TM = transversal myelitis



FAKTABOKS

Neuromyelitis optica (NMO) er en inflammatorisk demyeliniserende sygdom i centralnervesystemet.

Det kliniske billede ved NMO omfatter opticus neuritis, transversal myelitis og hjernelæsioner.

Langstrakt transversal myelitis over tre eller flere vertebrale segmenter er den vigtigste magnetisk resonans-skanningsmærke for NMO.

Anti-aquaporin-4-antistof/NMO-immunglobulin G-autoantistoffer findes hos et flertal af patienterne med NMO og indgår i patogenesen af NMO.

De ny diagnostiske kriterier muliggør tidligere diagnosticering og bedre skelnen af NMO fra multipel sklerose. Dette har betydning på grund af forskelle i prognose og terapi.

ANTI-AQUAPORIN-4-ANTISTOF/NEUROMYELITIS OPTICA-IMMUNGLOBULIN G-NEGATIV NEUROMYELITIS OPTICA

De seronegative patienter med NMO kan være vanskelige at diagnosticere, selvom væsentlige kliniske og billeddiagnostiske data er til stede. Bestemmelse af serumkoncentrationen af anti-AQP4-antistof/NMO-IgG i CSV er en interessant diagnostisk mulighed, som kun er blevet undersøgt i begrænset omfang. Anti-AQP4-antistof/NMO-IgG er påviselig i CSV hos ca. 68% af patienterne, der har NMO og akut sygdomstilbagefald/atak samt høje anti-AQP4-antistof/NMO-IgG-serum-titre [26].

Seronegativ NMO kan forklares ved følgende årsager: 1) Forskelle i metodekvalitet i bestemmelsen af anti-AQP4-antistof/NMO-IgG-koncentrationen. 2) Undersøgelse mens patienten får immunsupprimerende behandling. Antistoftitre har tendens til at være højere under atak og falder efter immunsupprimerende behandling [14, 24]. Patienter med NMO kan have antistoffer rettet mod andre antigener. I serum og CSV fra patienter med NMO er der fundet antistoffer mod myelinoligodendrocytglykoprotein, basal myelinprotein og astrocytmarkører som *glial fibrillary acidic protein* og S-100-protein [27]. Specificiteten og den potentielle patogenicitet af disse antistoffer er ikke afklaret. 3) Andre sygdomsfremkaldende faktorer end antistoffer er involveret.

Der findes en række forskellige kommercielle anti-AQP4-antistof/NMO-IgG-assays. For nylig har man i et studie sammenlignet seks assays, hvor specificiteten var op til 98%, men følsomheden var forskellig (60-73%) [28].

Yderligere viden om AQP4's struktur og funktion har ført til udvikling af nye assays. AQP4-proteinet udtrykkes i to isoformer: M1-AQP4 og M23-AQP4. For nylig er det blevet påvist, at koncentrationsafhængig binding af anti-AQP4-antistof/NMO-IgG til M1 og M23 sker med varierende affinitet, med konsekvent højere affinitet for binding til M23 [29]. I en undersøgelse rapporterede man om en forbedring fra 70% til

97% specificitet for anti-AQP4-antistof/NMO-IgG under anvendelse af et assay med M23-udtrykkende AQP4-transfekterede celler i stedet for M1-udtrykkende celler [30]. Denne undersøgelse viste, at de konformationelle epitoper af M23-AQP4 er de primære mål for serum-anti-AQP4-antistof/NMO-IgG.

Det vil det være nyttigt at afgrænse den kliniske anvendelighed af disse serologiske markører for NMO, idet man i studier har fundet en moderat sensitivitet og høj specificitet. En referencestandard er endnu ikke blevet etableret.

KONKLUSION

NMO kan diagnosticeres ved påvisning af en kombination af kliniske manifestationer, radiologiske abnormiteter og serologisk bestemmelse af anti-AQP4-antistof/NMO-IgG. Diagnosen NMO kan foretages alene på basis af klinisk undersøgelse og MR-skanning hos en stor del af patienterne. Anti-AQP4-antistof/NMO-IgG er et værdifuldt værktøj, som man kan definere et spektrum af NMO-relaterede lidelser med. Således kan NMO omfatte komplekse og heterogene kliniske præsentationer med hjernesyndromer, der lejlighedsvis fører til betydelige diagnostiske vanskeligheder. Desuden har bestemmelse af anti-AQP4-antistof/NMO-IgG etableret muligheden for tidlig skelnen af NMO fra MS og kan fremme tidligere påbegyndelse af immunsupprimerende behandling.

KORRESPONDANCE: Nasrin Asgari, Neurologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle Sygehus, Kappeltoft 25, 7100 Vejle. E-mail: nasgari@health.sdu.dk

ANTAGET: 7. november 2012

FØRST PÅ NETTET: 14. januar 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Pittock SJ et al. NMO-IgG: a specific biomarker for neuromyelitis optica. *Dis Markers* 2006;22:197-206.
- Asgari N, Owens T, Frokiaer J et al. Neuromyelitis optica (NMO) – an autoimmune disease of the central nervous system (CNS). *Acta Neurol Scand* 2011;123:369-84.
- Asgari N, Nielsen C, Stenager E et al. HLA, PTPN22 and PD-1 associations as markers of autoimmunity in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2012;18:23-30.
- Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008; 65:78-83.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-7.
- Lennon VA, Wingerchuk dm, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-12.
- Wingerchuk Dm, Lennon VA, Lucchinetti Cf et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805-15.
- Saadoun S, Waters P, Bell Ba et al. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain* 2010;133:349-61.
- Barrera. Ophthalmic-encephalo-myelopathy. *Psychiatric quarterly* 1932;6:421-37.
- Devic E. Myelite subaigue compliquee de neurite optique. *Bull Med* 1894: 1033-4.
- Beck GM. A case of diffuse myelitis associated with optic neuritis. *Brain* 1927; 50: 687-703
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: implications for trial design. *Curr Opin Neurol* 1999;12:345-9.
- 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.
- Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP et al. A population-based study of neuromyelitis optica in caucasians. *Neurology* 2011;76:1589-95.

15. Bentzen J, Flach EM, Stenager E et al. Prevalence of multiple sclerosis in Denmark 1950-2005. *Mult Scler* 2010;16:520-5.
16. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010;9:520-32.
17. Kitley J, Leite MI, Nakashima I et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 2012;135:1834-49.
18. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-9.
19. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, o'Brien PC et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-14.
20. Weinschenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006;59:566-9.
21. Matiello M, Lennon VA, Jacob A et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008;70:2197-200.
22. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from The International Panel On The Diagnosis Of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
23. Pittock SJ, Weinschenker BG, Lucchinetti CF et al. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006;63:964-8.
24. Jarius S, Boul-Enein F, Waters P et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008;131:3072-80.
25. Miller DH, Weinschenker BG, Filippi M et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14:1157-74.
26. Jarius S, Franciotta D, Paul F et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation* 2010;7:52.
27. Graber DJ, Levy M, Kerr D et al. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J Neuroinflammation* 2008;5:22.
28. Waters PJ, Mckeon A, Leite MI et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* 2012;78:665-71.
29. Crane JM, Lam C, Rossi A et al. Binding affinity and specificity of neuromyelitis optica autoantibodies to aquaporin-4 m1/m23 isoforms and orthogonal arrays. *J Biol Chem* 2011;286:16516-24.
30. Mader S, Lutterotti A, Di Pauli F et al. Patterns of antibody binding to aquaporin-4 isoforms in neuromyelitis optica. *Plos One* 2010;5:e10455.

Familiær adenomatøs polypose

Steffen Bülow

Familiær adenomatøs polypose (FAP) er en autosomal dominant arvelig sygdom, der er karakteriseret ved udvikling af fra hundrede til flere tusinde kolorektale adenomer og ekstrakoloniske manifestationer.

Kolorektal cancer udvikles i ubehandlede tilfælde [1], men kolorektal cancer på baggrund af FAP udgør nu kun 0,1% af alle kolorektale cancers. Incidensraten er $1,9 \times 10^{-6}$ eller 1:7.000 fødsler, svarende til knap ti nye tilfælde årligt [2].

APC-genet er lokaliseret til kromosom nr. 5 (q21-q22) [3], og der er identificeret mere end tusind forskellige patogene mutationer. Den specifikke mutation kendes i 80-93% af familierne med FAP [4].

KLINISKE TYPER

Ved klassisk FAP ses fra 100 til over 5.000 kolorektale adenomer (**Figur 1**), og alle patienterne har adenomer i rectum. Adenomerne opstår hyppigst i 10-20-årsalderen og sjældent efter 40-årsalderen [2].

Ved afsvækket FAP (AFAP) ses op til 100 kolorektale adenomer, ofte udtalt i højre side af colon. I forhold til ved klassisk FAP udvikles adenomerne i en højere alder, risikoen for kolorektal cancer er mindre, og cancer opstår senere. AFAP kan forekomme hos enkelte familiemedlemmer eller i en hel familie [5, 6].

Ekstrakoloniske manifestationer

Fundic gland-polypose ses hos flertallet som multiple få mm store, kuplede polypper i fundus og corpus. Biopsi viser cystisk dilaterede fundusglandler uden

dysplasi, og tilstanden er ikke neoplastisk, hvorfor kontrol er unødvendig [7].

Duodenal adenomatose udvikles i andet og øverste del af tredje stykke hos over 90% af patienterne. Typisk ses multiple sessile, hvide, aflange polypper på slimhindefolderne, varierende fra få mm til flere cm. Histologisk undersøgelse viser oftest tubulære adenomer.

Nogle få patienter har ikke endoskopisk synlige polypper, men biopsi kan vise mikroadenomer. På baggrund af polyphantallet, størrelsen, den histologiske type og dysplasi graden klassificeres duodenal

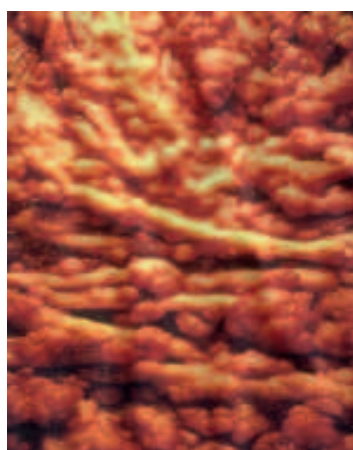


KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

Polyposeregistret,
Gastroenheden,
Hvidovre Hospital

FIGUR 1



Klassisk polypose.