

mothorax, hvis der er både luft og væske i cavum pleurae), må anlæggelse af pleuradræn overvejes. Hvis patienten er upåvirket, og det drejer sig om en apikal pneumothorax på få centimeter, tages der et thoraxrøntgenbillede næste dag. Hvis patienten er respiratorisk påvirket, anlægges der pleuradræn. Trykpneumothorax ses meget sjældent. I tilfælde af trykpneumothorax anlægges der akut drænage, for eksempel med venflon, og derefter regelret pleuradræn. Udvikling af pleuraempyem er sjælden. Seriose komplikationer som hæmatothorax, intraabdominal organskade og luftembolier er beskrevet i yderst sjældne tilfælde. Brug af ultralyd ved pleura-centese mindsker risikoen for pneumothorax [2, 6]. Hurtig udtømmning af store væskemængder kan føre til kredsløbspåvirkning og udvikling af lungeødem, såkaldt reekspansionslungeødem, og denne risiko kan nedsættes, hvis man udtømmer mindre end 1.500 ml.

KONKLUSION

Pleura-centese er en hurtig, nem og relativt risikofri procedure med både diagnostisk og terapeutisk indikation. Pleura-centese bør kunne udføres på enhver internmedicinsk eller kirurgisk afdeling.

KOMMENTAR

Hvis patientens tilstand er uafklaret efter 1-2 pleura-

centeser, bør man overveje diagnostisk torakoskopi i stedet for flere gentagne pleura-centeser. Torakoskopi forudsætter anlæggelse af pneumothorax, som kan være vanskelig, hvis der forinden er foretaget gentagne pleura-centeser, og der med tiden er opstået pleurale adhærensler.

Denne artikel er en opdatering af den kliniske procedureartikel »Pleura-centese« [7].

KORRESPONDANCE: Karin Armbruster, Lungemedicinsk Afdeling, Gentofte Hospital, Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup. E-mail: karin.armbruster@regionh.dk
Retningslinjerne er godkendt af Dansk Lungemedicinsk Selskab

ANTAGET: 6. februar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 19. maj 2014

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

LITTERATUR

1. Light RW. The Light Criteria: the beginning and why they are useful 40 years later. *Clin Chest Med* 2013;1:21-6.
2. Clare Hooper, YC Gary Lee, Nick Maskell et al. Investigation of unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010;65:ii4-ii17.
3. Faurschou P, Viskum K. Diagnostiske overvejelser ved væske i cavum pleurae. *Ugeskr Læger* 1986;148:2146-8.
4. Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling. Retningslinjer 2011. 2. udg. København: Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase, 2011.
5. Abouzgheib W, Barter T, Dagher H et al. A prospective study of the volume of pleural fluid required for accurate diagnosis of malignant pleural effusion. *Chest* 2009;135:99-1001.
6. Gordon EC, Feller-Kopman D, Balk EM et al. Pneumothorax following thoracentesis. *Arch Intern Med* 2010;170:332-9.
7. Clementsen P. Pleura-centese. *Ugeskr Læger* 2001;163:2639-40.

Diagnostik og behandling af neuromyelitis optica

Helle Hvilsted Nielsen¹, Mads Ravnborg¹ & Zsolt Illes^{1,2}



STATUSARTIKEL

1) Neurologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
2) Klinisk Institut, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger
2014;176:V02130104

Neuromyelitis optica (NMO) er karakteriseret ved demyelinisering af synsnerven og rygmarven. Sygdommen debuterer ofte i 40-årsalderen og rammer ni gange så mange kvinder som mænd. NMO var indtil for få år siden betragtet som en undertype af multipel sklerose (MS). Fundet af patogene antistoffer mod vandkanalen aquaporin-4 (AQP4) har imidlertid tydeligt defineret sygdommen som forskellig fra MS og tilsvarende ændret behandlingen [1-3]. Herhjemme er NMO en sjælden sygdom, og mulighederne for misdiagnosticering er derfor betydelige [4].

Diagnosen af NMO kræver tilstedeværelse af opticus neuritis og myelitis samt mindst to af tre understøttende kriterier [5] (Tabel 1). Da patienter med NMO i modsætning til patienter med MS behøver immunsuppression, er det af afgørende betydning at differentiere mellem de to sygdomme. Dertil kommer,

at behandling med interferon-beta, natalizumab eller endog fingolimod, som er effektiv ved MS, har vist sig at være ineffektiv ved NMO og i værste fald kan øge sygdommens aktivitet [6-12].

På grund af de klare diagnostiske kriterier [5] er diagnosticering af NMO som regel ligetil. De 20-30% af patienterne, der er AQP4-negative, kræver mere opmærksomhed, men tilstedeværelsen af AQP4-antistoffer er ikke påkrævet for diagnosen, hvis alle andre kriterier er opfyldt. Selvom MR-skanning af hjernen kan give abnorme fund hos mere end halvdel af de AQP4-negative patienter, udviser de to sygdomme karakteristiske forskelle på MR-skanningsbilleder [13, 14]. Tilstedeværelsen af oligoklonale bånd i cerebrospinalvæsken (CSV), der er karakteristisk for MS, er sjældne ved NMO.

Den virkelige udfordring er diagnostikken og

behandlingen af NMO-spektrumssygdommene (NMO-SS): recidiverende inflammatorisk eller bilateral opticus neuritis (RION/BON) kan være til stede i årevis eller endda årtier uden myelitis, og monofasisk/recidiverende langstrakt ekstensiv transversel myelitis (LETM) kan ses uden opticus neuritis [15, 16]. Risikoen for alvorlige angreb er ikke desto mindre høj ved NMO-SS, særligt i AQP4-positive tilfælde [16, 17]. NMO-SS kompliceres yderligere af den høje procentdel af AQP4-negative tilfælde: AQP4-antistoffer kan kun påvises i 5-27% af RION/BON-tilfældene og i 14-55% af LETM-tilfældene [2-4]. I en nyligt publiceret populationsbaseret undersøgelse af NMO/NMO-SS i Danmark, udgjorde patienter med NMO-SS kun få procent af de samlede AQP4-positive tilfælde [4], mens man i en ungarsk populationsbaseret database med over 110 patienter, der var AQP4-seropositive, har opgjort andelen af NMO-SS-tilfælde til 48% [18]. Disse modstridende data understreger vanskelighederne ved diagnostikken.

For at imødekomme disse udfordringer offentliggjorde European Federation of Neurological Societies (EFNS) i 2010 diagnostiske og terapeutiske retningslinjer [3], der hovedsagelig var baseret på niveau IV-evidens: NMO-SS blev defineret som »sikker«, hvis der er anti-AQP4-antistoffer til stede; NMO-SS er »sandsynlig«, hvis anti-AQP4-antistoffer er fraværende, og der ikke ses MS-specifikke læsioner på MR-skanninger og er oligoklonale bånd i CSF.

I retningslinjerne anbefales det, at beslutningen om langsigtet immunsuppressiv behandling af NMO-SS baseres på det kliniske forløb (attakantal, -sværhedsgrad og remission) selv i AQP4-positive tilfælde, hvor risikoen for nye angreb generelt er høj [19, 20].

I denne artikel gennemgår vi, ved hjælp af eksempler fra den kliniske hverdag, EFNS-retningslinjerne med særligt fokus på NMO-SS og foreslår en praktisk tilgang til behandlingen af disse tilstande.

BEHANDLING AF ATTAKE VED NEUROMYELITIS OPTICA OG NEUROMYELITIS OPTICA-SPEKTRUMSSYGDOM

Ifølge EFNS' retningslinjer er førstelinjeattakbehandling ved »sikker« NMO og NMO-SS intravenøst givet methylprednisolon (Tabel 1). Hvis tilstanden ikke bedres, forværres eller symptomerne er alvorlige, anbefales plasmaferese: 1-1,5 plasmavolumen hver anden dag i op til syv cyklusser (Tabel 1) [3].

I betragtning af, at angreb kan progredierte, remission kan være mangelfuld, og mangelfuld remission giver svære handicap, bør plasmaferese som førstevalg selv uden forudgående steroidbehandling stærkt anbefales til alle, der har angreb af sikker NMO, uanset AQP4-status. Vi foreslår desuden at



TABEL 1

Diagnostiske kriterier og immunsupprimerende behandling.

Wingerchuk-kriterier, 2006 [5]

Kliniske kriterier, obligatoriske

Opticus neuritis

Transversel myelitis

Radiologisk-serologiske kriterier (mindst 2 af følgende)

MR-skanning af cerebrum: normal eller ikke typisk for MS

MR-skanning af columna totalis: læsion over 3 vertebrae eller mere (LETM)

Serologi: anti-AQP4 antistoffer i serum

Immunsupprimerende behandling ifølge EFNS, 2010 [3]

Akut attack

Højdosismethylprednisolon (1 g i.v. i 5 dage)

Plasmaferese (1-1,5 volumen hver 2. dag op til 7 gange) i tilfælde af svært attack eller manglende remission under methylprednisolonbehandling

Kronisk immunsuppression

1.-linje: azathioprinmonoterapi (2,5-3 mg/kg) oralt i 2-5 år, initialt under methylprednisolondække (6-8 uger 1 mg/kg, efterfulgt af udtrapning m. 4 mg hver 2. uge), rituximab

2.-linje: cyclophosphamid (1.-linjebehandling i tilfælde af systemisk lupus erythematosus eller Sjögrens syndrom), mycophenolatmofetil, mitoxantron

Andet: i.v. immunglobulin, methotrexat

Forværring: gentagne plasmaferesebehandlinger

Symptomatisk behandling

AQP4 = aquaporin-4; EFNS = European Federation of Neurological Societies; LETM = langstrakt ekstensiv transversel myelitis; MS = multipel sklerose.

bruge plasmaferese ved alvorlige angreb af AQP4-positive NMO-SS. Hos den AQP4-positive patient i **Figur 1** progredierede symptomerne på trods af steroidbehandling, og plasmaferese kunne med fordel have været afprøvet. Da plasmaferese er effektiv også til AQP4-negativ NMO [21] bør det overvejes på individuelt grundlag også ved AQP4-negativ NMO-SS, som f.eks. hos patienten i **Figur 2**.

PROFYLAKTISK IMMUNSUPPRIMERENDE BEHANDLING AF NEUROMYELITIS OPTICA OG NEUROMYELITIS OPTICA-SPEKTRUMSSYGDOM

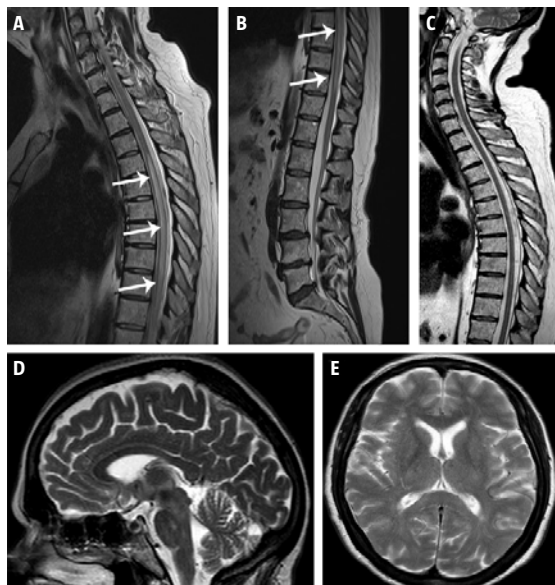
Profylaktisk, sygdomsmodificerende,

immunsupprimerende behandling af neuromyelitis optica

I tilfælde af »sikker« NMO uanset AQP4-status fastlægger EFNS' retningslinjer førstelinjebehandlingen som azathioprin eller rituximab. Hvis sygdommen er associeret med systemisk lupus erythematosus eller Sjögrens syndrom, anbefales cyclophosphamid (Tabel 1) [3], og man bør overveje undersøgelse for flg. og andre autoantistoffer: antinukleære antistoffer, anti-dsDNA, *extractable nuclear antigens*, anticardiolin- og antifosfolipidantistoffer samt lupus antikoagulant. Ligeledes er forekomsten af andre organspecifikke autoimmune sygdomme velbeskrevet hos patienter med NMO [18, 22] og bør inkluderes i de diagnostiske overvejelser.

FIGUR 1

En MR-skanning af en patient med aquaporin-4 (AQP4)-positiv neuromyelitis optica-spektrumsygdom. En 62-årig kvinde fik paræstesier og diskret proksimal parese af begge underekstremiteter. En undersøgelse af cerebrospinalvæsken viste pleocytose (25 leukocytter/ μ l) og øget proteinniveau (0,8 g/l). En MR-skanning viste en langstrakt transversel myelitis (TH4-Th10), der progredierede til C7-Th10 fire dage senere (A, B) i takt med progredierende pareser, bilateralt Babinskis tåfænomen og urinretention. Hun blev behandlet med 1 g methylprednisolon i fem dage uden effekt. Visuelt evokerede potentialer (VEP) var normale, anti-AQP4-antistof-test var stærkt positiv. Azathioprinbehandling blev påbegyndt, men ændret til mycophenolatmofetil på grund af forhøjede leverenzym. Fire måneder senere havde hun synsforstyrrelser, og VEP viste nu bilateralt forlængede latenser. En MR-skanning 14 måneder senere viste komplet remission af langstrakt ekstensiv transversel myelitis (LETM), men en atrofisk medulla uden signalforandringer, hvilket er atypisk for multipel sklerose, men hyppigt ses efter LETM (C). En MR-skanning af cerebrum viste alderssvarende forhold (D, E). Dette tilfælde er en »sikker«, AQP4-positiv LETM, der konverterede til neuromyelitis optica fire måneder efter, da patienten fik bilaterale VEP-abnormaliteter.

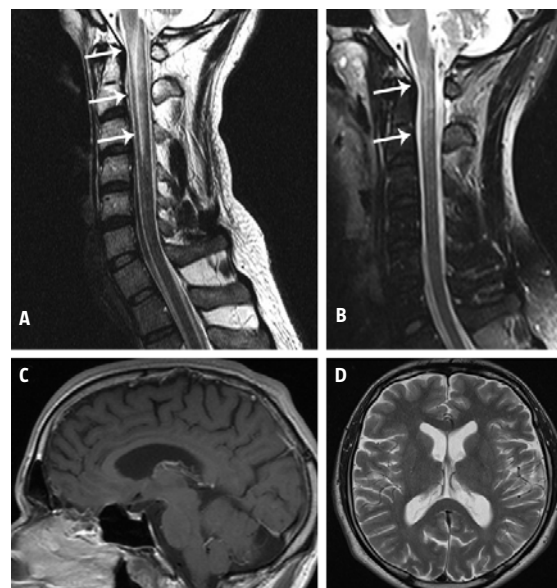


Begge de beskrevne patienter i Figur 1 og Figur 2 blev sat i azathioprinbehandling som anbefalet i EFNS' retningslinjer med langsom optrapning som beskrevet i Tabel 1 [3]. Da azathioprin først er effektiv efter 6-12 måneders behandling, blev dette som anbefalet foretaget under dække af højdosis oral methylprednisolon i den mellemliggende periode (Tabel 1). Virkningen af mycophenolatmofetil indtræder også først efter flere måneder, hvorfor overlappende steroid også her er obligatorisk. Hos patienten i Figur 1 opstod der bilaterale visuelt evokeret potentiale-abnormaliteter fire måneder efter mycophenolatmofetilbehandling blev indledt.

Hvis behandlingen stoppes på grund af leverpå-

FIGUR 2

En MR-skanning af en patient med aquaporin-4 (AQP4)-negativ neuromyelitis optica-spektrumsygdom. En 26-årig mand fik bilateral synsnervebetændelse. Tolv år senere fik han igen opticus neuritis og paræstesier i venstre arm og på truncus. En MR-skanning viste en atypisk myelitis cervikalt fra C1 til C4 (A) i remission to uger senere (B). En MR-skanning af hjernen viste normale forhold (C, D). En undersøgelse af cerebrospinalvæsken viste pleocytose (28 leukocytter/ μ l), men ingen oligoklonale bånd eller forhøjet immunglobulin G-indeks. Visuelt evokerede potentialer bekræftede diagnosen bilateral opticus neuritis. Synet forblev svækket på højre side. En anti-AQP4-antistof-test to år senere var negativ, og behandling med azathioprin blev iværksat. Dette er et tilfælde af bilateral opticus neuritis, der konverterede til AQP4-negativ neuromyelitis optica 12 år senere, da langstrakt ekstensiv transversel myelitis forekom sammen med unilaterale opticus neuritis.



virkning, kan forsigtig genoptagelse forsøges efter normalisering af levertallene. Seponering af azathioprin under en graviditet bør nøje vejes op imod risikoen for angreb [23]. Hvis en immunsupprimeret patient oplever angreb, bør man overveje øget methylprednisolonbehandling i et par uger, da angreb ofte forekommer i klynger (jf. patienten i Figur 1, hvor bilaterale visuelt evokeret potentiale-abnormaliteter udvikledes fire måneder efter LETM). Her bør andenlinje profylaktisk immunsuppression komme i betragtning (rituximab, cyclophosphamid, mitoxantron eller mycophenolatmofetil) [3].

Profylaktisk, sygdomsmodificerende, immunsupprimerende behandling af neuromyelitis optica-spektrumsygdomme

I modsætning til sikker NMO, er behandlingen af NMO-SS mindre klar. I EFNS' retningslinjer understreges vigtigheden af at foretage anti-AQP4-test.

Sygdomsmodificerende behandling af aquaporin-4-positiv neuromyelitis optica-spektrumsygdomme

Ifølge EFNS' retningslinjer er kronisk immunterapi påkrævet i forløb med alvorlige attacker, mens beslutningen i de mindre alvorlige tilfælde er individuel.

I betragtning af, at 50-100% af AQP4-positive LETM konverterer til NMO inden for et år, som det var tilfældet for patienten i Figur 1, og omkring 65% oplever andet attack i det første år efter diagnosen [20], bør behandlingen nøje overvejes. 50% af de AQP4-positive RION/BON-tilfælde konverterer inden for fem år [19], men konvertering kan også opstå efter længere perioder med remission, som man så hos den AQP4-negative patient i Figur 2. Vi foreslår derfor, at alle patienter med AQP4-positive NMO-SS behandles med immunsuppression for at forhindre alvorlige handicap. Hos patienten i Figur 1 blev immunsuppression korrekt påbegyndt efter diagnosen NMO-SS.

Sygdomsmodificerende behandling af aquaporin-4-negativ neuromyelitis optica-spektrumsygdomme

Behandlingsstrategien, der er beskrevet i EFNS' retningslinjer, fremstår problematisk i forhold til NMO-SS, da de AQP4-negative NMO-SS-tilfælde, der udgør størstedelen, komplicerer dette spørgsmål yderligere [2-4]. Ifølge EFNS' retningslinjer bør AQP4-negative NMO-SS kun behandles med immunsuppression ved svære attacker [3]. Vi mener snarere, at man i tilfælde med LETM eller med bilateral synsnervebetændelse, som opfylder kriterierne for »sandsynlig« NMO-SS, bør overveje behandling, uanset sværhedsgraden. Alvorlige bivirkninger af azathioprinbehandling af NMO er sjældne inden for de første fem års behandling [24-26], mens konsekvenserne af et potentielt alvorligt NMO-attack kan være meget store. Konvertering til sikker NMO skete også hos patienten i Figur 2, der havde med typisk BON på trods af AQP4-negativ status.

Diagnostik- og behandlingssynopsis

Vi foreslår en diagnostisk algoritme for NMO-SS baseret på EFNS' retningslinjer til hjælp forud for beslutningen om behandling (Figur 3) (Tabel 1).

Ved RION/BON eller myelitis, der strækker sig over tre vertebrale segmenter (LETM), bør den første afgørelse være, om kriterierne for »sikker« NMO-SS er opfyldt, derfor er en sikker og valid test for anti-AQP4-antistoffer en nødvendighed [27].

I alle tilfælde af AQP4-positiv NMO-SS (»sikker«), foreslår vi immunsuppression med azathioprin (hvis systemisk lupus erythematosus eller Sjögrens syndrom er usandsynlige), hvor de mere konservative EFNS-retningslinjer kun angiver behandling i alvorlige tilfælde, hvilket kan være svært at forholde sig til

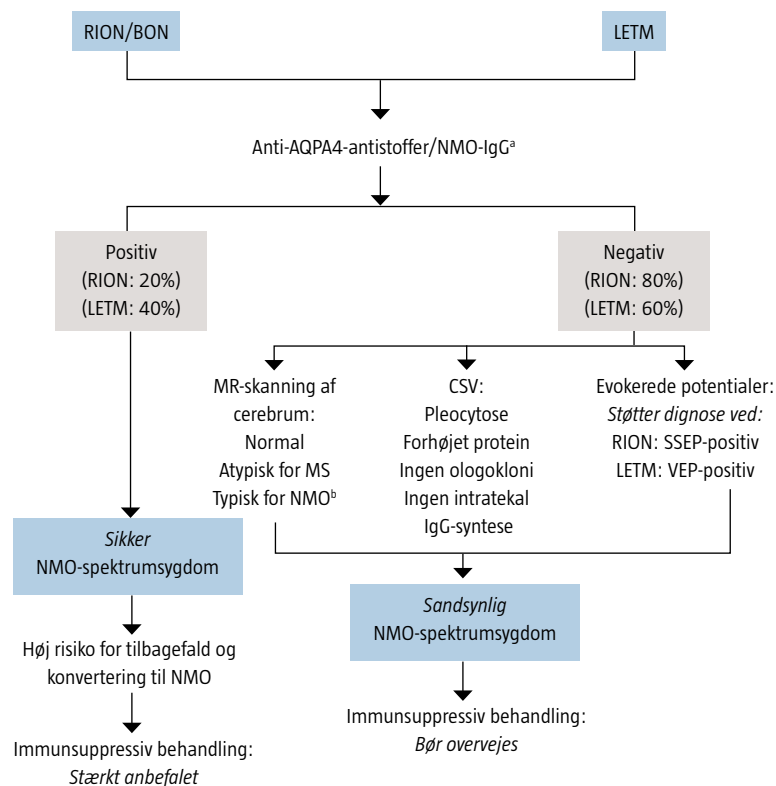
forud for en beslutning om profylaktisk behandling (jf. patienten i Figur 1).

Hvis der ikke findes anti-AQP4-antistoffer, bør muligheden for »sandsynlig« NMO-SS undersøges med MR-skanning af hjernen, lumbalpunktur, visuelle og somatosensorisk evokerede potentialer. Hvis man ved MR-skanning af hjernen kan udelukke MS, og CSV er negativ for oligoklonale bånd, bør »sandsynlig« NMO-SS overvejes, hvis dette understøttes af somatosensorisk evokerede potentialer forenelige med myelitis i tilfælde af RION/BON eller patologisk visuelle evokerede potentialer i tilfælde af LETM, da dette giver mistanke om tidligere opticus neuritis. Ved NMO, i modsætning til ved MS, forsvinder tegn på LETM ofte på MR-skanninger allerede efter et år [28], men i sådanne tilfælde kan atrofi af rygmarven indikere tidligere LETM (patienten i Figur 1 (C)).



FIGUR 3

Diagnostisk algoritme for NMO-spektrumsygdomme baseret på retningslinjer fra European Federation of Neurological Societies.



a) Test af specifikke anti-AQP4 antistoffer anbefales.

b) Læsioner i hjernestammen omkring ventriklerne, i hypothalamus.

AQP4 = aquaporin-4; CSV = cerebrospinalvæske; LETM = langstrakt ekstensiv transversel myelitis; MS = multipel sklerose; NMO = neuromyelitis optica; RION/BON = recidiverende inflammatorisk eller bilateral opticus neuritis; SSEP = somatosensorisk evokerede potentialer; VEP = visuelle evokerede potentialer.



FAKTABOKS

Neuromyelitis optica (NMO) er karakteriseret ved opticus neuritis, transversel myelitis og antistoffer mod aquaporin-4 (AQP4) hos op til 80% af patienterne.

I NMO-spektrum sygdommene (NMO-SS) kan anti-AQP4-antistoffer kun detekteres hos 20-40% af patienterne.

Kronisk immunsuppression anbefales i alle tilfælde af NMO, uanset forekomsten af anti-AQP4-antistoffer.

Kronisk immunsuppression anbefales i alle tilfælde af AQP4-positive »sikre« NMO-SS.

Kronisk immunsuppression bør overvejes i alle tilfælde med AQP4-negativ »sandsynlig« NMO-SS specielt i tilfælde med langstrakt ekstensiv transversel myelitis og bilateral opticus neuritis.

Også CSV-pleocytose og forhøjet proteinniveau i den akutte fase tyder på NMO-SS, som det sås hos både patienten i Figur 1 og patienten i Figur 2.

I sådanne »sandsynlige« NMO-SS-tilfælde foreslår vi, at kronisk immunsuppression overvejes i tilfælde af LETM og BON og i særdeleshed overvejes i tilfælde, hvor RION er afhængig af den kliniske status (f.eks. ved varigt synstab på ene øje, hvor immunsuppression kan forhindre en alvorlig synstruende opticus neuritis på det modsatte øje). I modsætning hertil anbefaler man i de konservative EFNS-retningslinjer kun overvejelse af behandling selv i alvorlige tilfælde, og ingen behandling ved mild »sandsynlig« NMO-SS (Figur 3) (Tabel 1).

KONKLUSION

EFNS' retningslinjer, der blev offentliggjort i 2010, er det første forsøg på at etablere diagnostiske og behandlingsmæssige retningslinjer for NMO-SS. Retningslinjerne er baseret på konsensus og repræsenterer en konservativ holdning. Til trods for manglen på solide data fra followupstudier tyder data på, at tilstedeværelsen af anti-AQP4-antistoffer hos disse patienter indebærer en høj risiko for svære angreb [16, 17, 19, 20]. Vi og andre [29, 30] foreslår derfor, at disse tilfælde af »sikre« NMO-SS bør behandles på samme måde som NMO. Set i lyset af EFNS' retningslinjer, nyere rapporter og de ovennævnte kliniske eksempler foreslår vi her en praktisk tilgang, der kan tjene som oplæg til diskussion med henblik på at etablere en ny og mere opdateret konsensus.

KORRESPONDANCE: Helle Hvilsted Nielsen, Neurologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C. E-mail: hhnielsen@health.sdu.dk

ANTAGET: 1. maj 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 22. juli 2013

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

LITTERATUR

- Lucchinetti CF, Mandler RN, McGovern D et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002;125:1450-61.
- Illes Z. Pathogenesis, diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: changing concept of an old disease. *Clin Experiment Neuroimmunol* 2010;1:103-23.

- Sellner J, Boggild M, Clanet M et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010;17:1019-32.
- Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP et al. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology* 2011;76:1589-95.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-9.
- Kim SH, Kim W, Li XF et al. Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorder? *Mult Scler* 2012;18:1480-3.
- 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.
- Kleiter I, Hellwig K, Berthele A et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2012;69:239-45.
- 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.
- Shimizu Y, Yokoyama K, Mitsu T et al. Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol* 2008;255:305-7.
- Palace J, Leite MI, Nairne A et al. Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol* 2010;67:1016-7.
- Aradi M, Koszegi E, Orsi G et al. Quantitative MRI analysis of the brain after twenty-two years of neuromyelitis optica indicates damage focal tissue. *Eur Neurol* 2013;69:221-5.
- Sinnecker T, Dorr J, Pfueller CF et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:708-14.
- Chang KH, Lyu RK, Chen CM et al. Distinct features between longitudinally extensive transverse myelitis presenting with and without anti-Aquaporin 4 antibodies. *Mult Scler* 2013;19:299-307.
- Jarius S, Ruprecht 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.
- Matsumoto H, Shimizu T, Okabe S et al. Recurrent spinal cord attacks in a patient with a limited form of neuromyelitis optica. *Intern Med* 2011;50:509-13.
- Banati M, Csecei P, Koszegi E et al. Antibody response against gastrointestinal antigens in demyelinating diseases of the central nervous system. *Eur J Neurol* 7. jan 2013 (epub ahead of print).
- Matiello M, Lennon VA, Jacob A et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008;70:2197-200.
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006;59:566-9.
- Bonnan M, Cabre P. Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Mult Scler Int* 12. feb 2012 (epub ahead of print).
- Okagi K, Hirayama T, Chijiwa K et al. Anti-aquaporin-4 antibody-positive definite neuromyelitis optica in a patient with thymectomy for myasthenia gravis. *Neurologist* 2012;18:76-9.
- Koszegi E, Illes Z. European treatment recommendation of neuromyelitis optica spectrum disorders: critical remarks and case discussion. *Ideggyogyaszati Szemle* 2012;65:201-6.
- Rozsa C, Lovas G, Fornadi L et al. Safety of long-term combined immunosuppressive treatment in myasthenia gravis – analysis of adverse effects of 163 patients. *Eur J Neurol* 2006;13:947-52.
- Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology* 2011;77:659-66.
- Pedersen EG, Pottegard A, Hallas J et al. Use of azathioprine for non-thymoma myasthenia and risk of cancer: a nationwide case-control study in Denmark. *Eur J Neurol* 2013;20:942-8.
- Kalluri SR, Rothhammer V, Staszewski O et al. Functional characterization of aquaporin-4 specific T cells: towards a model for neuromyelitis optica. *PLoS one* 2011;6:e16083.
- Krampla W, Aboul-Enein F, Jecel J et al. Spinal cord lesions in patients with neuromyelitis optica: a retrospective long-term MRI follow-up study. *Eur Radiol* 2009;19:2535-43.
- Carroll W, Saida T, Kim H et al. A guide to facilitate the early treatment of patients with idiopathic demyelinating disease (multiple sclerosis and neuromyelitis optica). *Mult Scler* 16. jan 2013 (epub ahead of print).
- 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.