



Neuromyelitis optica spectrum-sjukdomar

**måste behandlas tidigt
och kontinuerligt**



Neuromyelitis optica är en inflammatorisk sjukdom som inte sällan förväxlas med MS, vars debutsymtom ofta är optikusneurit. I denna state-of-the-art-artikel får du lära dig mer om dessa sällsynta sjukdomar.

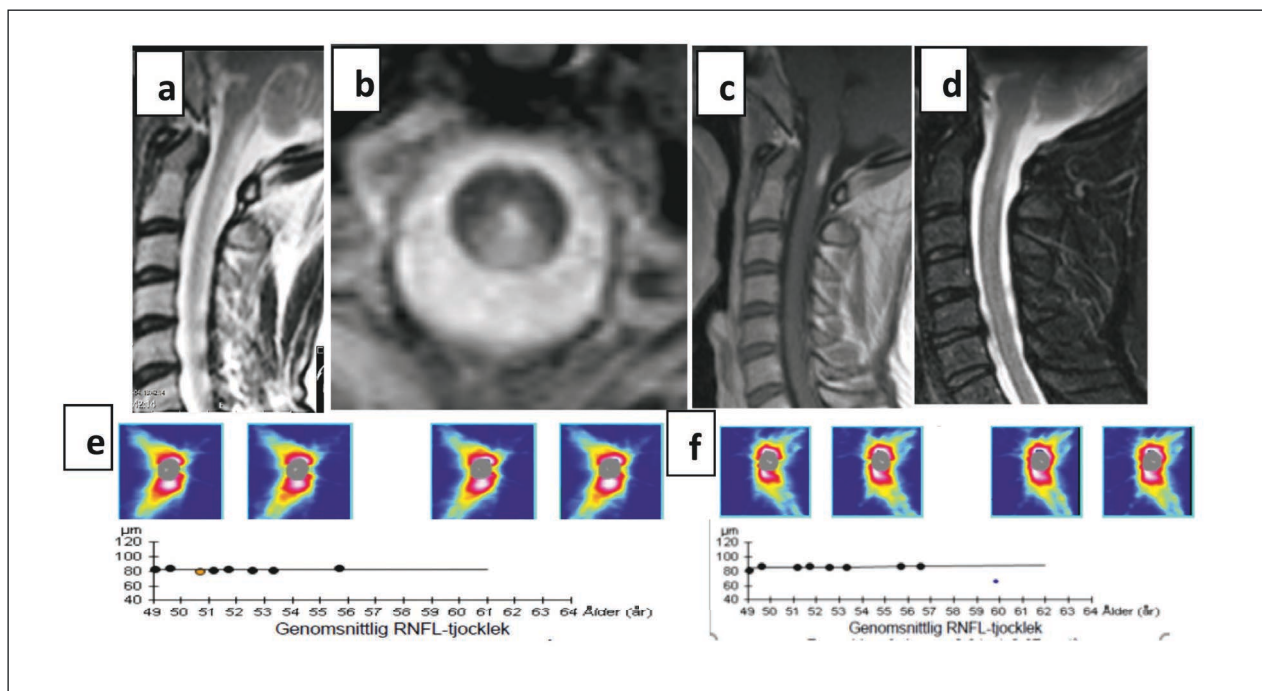
Neuromyelitis optica spectrum-sjukdomar (NMOSD) är autoantikroppsmedierade kroniska inflammatoriska sjukdomar som drabbar centrala nervsystemet (CNS). Tillståndet beskrevs först av Gault och Devic 1894.¹ Diagnostiska kriterier för NMO fastställdes dock 1999, och var då baserade på förekomst av optikusneurit och akut myelit, samt avsaknad av kliniska tecken på sjukdom med annan lokalisation i CNS förutom i synnerv och ryggmärg.² En milstolpe för NMO-diagnostiken nåddes 2004 med upptäckten av serumantikropp mot akvaporin-4 (AQP-4 IgG). AQP-4 är dominerande vattenkanaler i bland annat njure och CNS. Sedan dess har NMO-kriterierna reviderats flera gånger.³ Tio år efter AQP-4 IgG, definierades en distinkt undergrupp (cirka 25 procent) av NMOSD med seropositiv antikropp mot myelin-oligodendrocyt-glykoprotein (MOG IgG).⁴ I dag kan NMOSD grupperas i AQP-4 IgG NMO, MOG IgG NMO och seroantikropp-negativ NMO.^{1,5} Diagnostiska kriterier och terapeutisk strategi för NMOSD har standardiserats, men evolution sker ständigt.¹ Behandling har god effekt och hindrar progress av funktionsnedsättning.

NMOSD är sällsynt och kan förväxlas med annan CNS-sjukdom, såsom multipel skleros (MS) som är 50–100 gånger vanligare än NMOSD i västra Europa och Nordamerika.⁶ När typiska kliniska karakteristika inte utvecklats fullständigt och serologin är negativ för autoantikroppar, riskerar diagnosen att bli felaktig och resultera i utebliven potentiellt effektiv behandling mot sjukdomen.

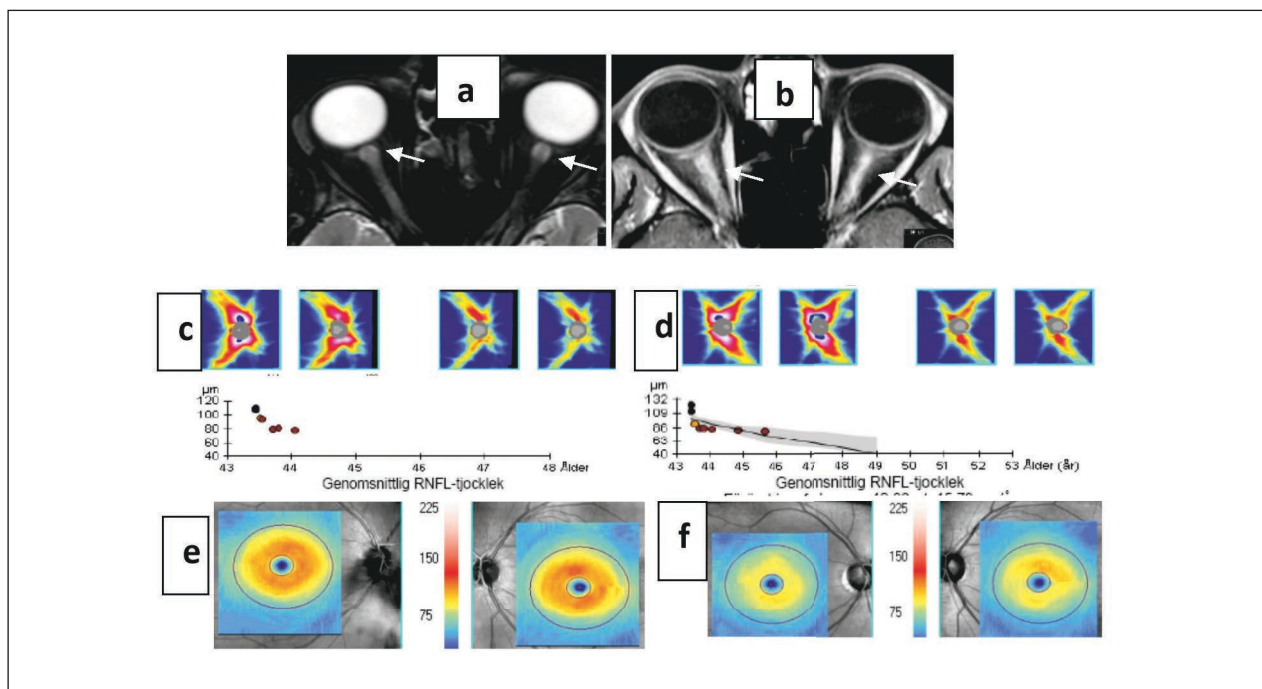
Med hjälp av 3 fall presenteras här en översikt av sjukdomens utveckling och ges förslag till diagnostik och behandling vid AQP-4 IgG, MOG IgG respektive antikropp-negativ NMO.

FALL 1 MED AQP-4 IGG NMO

49-årig kvinna övertogs till Neurologiska kliniken, Linköpings universitetssjukhus i april 2013 på grund av yrsel, huvudvärk, illamående och spastisk parapares. Patienten hade i anamnesen 2008 efter bältros drabbats av myelit med spastisk parapares. Cerebrospinalvätska undersöktes 3 gånger med normalfynd inklusive celltal, viraltest och avsaknad av oligoklonala band. MR visade tecken på myelit. Patienten svarade bra på Solu-Medrol i infusion följt av prednisolon oralt. Nervstatus visade nedsatt känsel



Figur 1. Signalförändringar på MR av ryggen och normala opticusnerverna på optisk koherenstomografi från patient med AQP-4 IgG. T2-viktad sagittal MR visade lång lesion från area postrema med sträckning ned till C3-4 (a) centralt dorsalt på axial MR (b) med en 1.6 cm lång kontrastladdning från foramen magnum till C1 på T1-viktad med gadolinium-kontrast MR (c). Uppföljning av MR sedan 2013 har utförts årligen under behandling med rituximab, senast september 2020 med sagittal MR T2-viktad (d) visar ingen nyttkommen lesion eller kontrastladdning. Optisk koherenstomografi visade normal tjocklek av retinalnervfiberlageri höger (e) respektive vänster öga (f) under 8 års uppföljning utan förändring med normalfynd.



Figur 2. Signalförändring på MR av orbita och förändring av retinalnervfiberlager och ganglionceller påvisad med optisk koherenstomografi från patienten med MOG IgG. MR-orbita FLAIR visade 5 mm lång ödemsignal bilateralt retrobulbärt (pilarna, 2a) och lång kontrastladdning i nervus opticus intra-orbitalt bilateralt (b). Optisk koherenstomografi visade ökad tjocklek av retinalnervfiberlageri i höger (c) respektive vänster öga (d), vilket inom 6 månader successivt förtunnades och sedan förblev stationärt bilateralt. Ganglionceller var initialt normalt i tjocklek (e, höger respektive vänster) men förtunnades inom 3 månader i såväl höger som vänster öga (f).

för samtliga kvalitéer inklusive proprioception i båda benen. Måttligt nedsatt kraft förelåg i benen, med livliga senreflexer och positiv Babinskis tecken bilateralt. MR av huvud och orbita, visuella reaktionspotentialer och optisk koherenstomografi var normala, utan tecken till genomgången optikusneurit. MR av rygg visade utbredda, långa sträckor av T2-lesioner från area postrema ned till C3-4 centralt dorsalt. Det fanns en 1,6 cm lång kontrastladdning från foramen magnum till C1 [Figur 1a-c]. Aquaporin-4 IgG var positiv och MOG IgG var negativ i serum. Patienten behandlades med Solu-Medrol 1 g dagligen i 3 dagar, följt av rituximab 500 mg 2 gånger per år samt prednisolon i minskande dos (10 mg till 5 mg dagligen) fram till 2018, då man övergick till rituximab 500 mg en gång årligen plus prednisolon 2,5 mg dagligen. Uppföljning av MR skedde 2013 årligen under behandling med rituximab, senast september 2020. Senaste MR september 2020 [Figur 1d] visade inga nytillkomna lesioner eller kontrastladdning. Optisk koherenstomografi visade normal tjock-

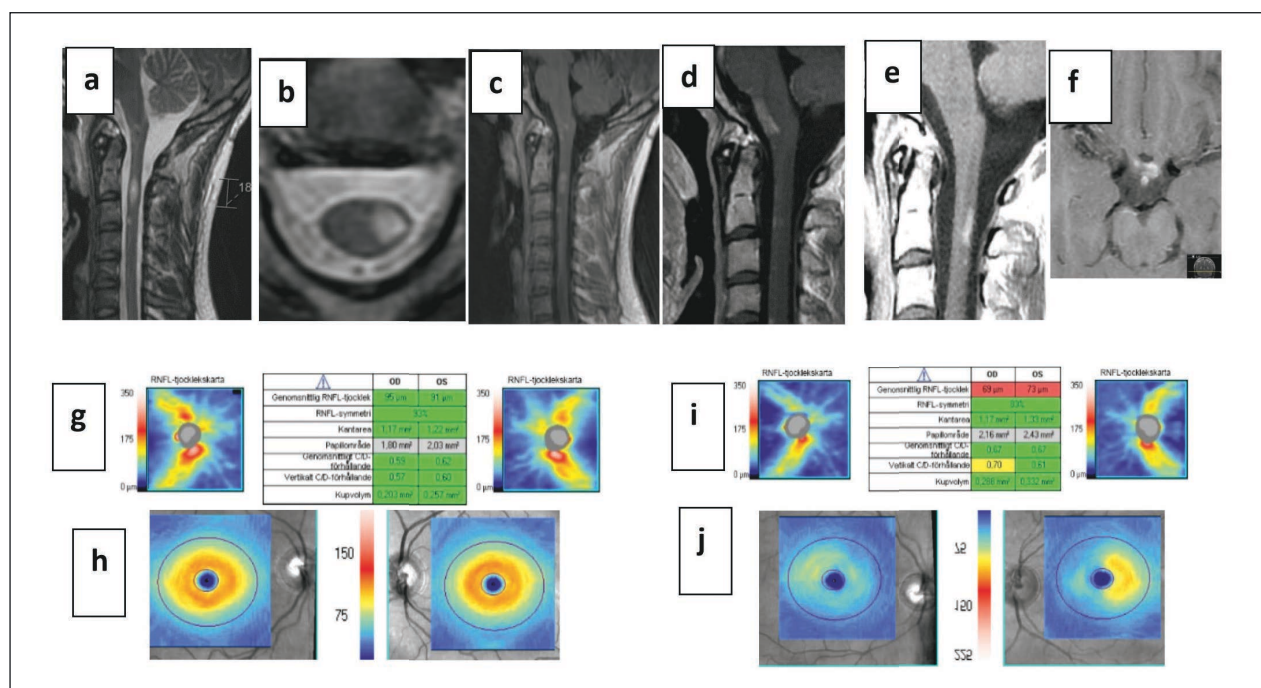
lek av retinalnervfiberlager i höger (e) respektive vänster öga (f) under 8 års uppföljning utan förändring.

Patienten har sequelae med lätt spastisk pares i vänster ben där kraften är 4/5. Hon arbetar 75 procent som lantbrukare.

FALL 2 MED MOG IGG NMO

43-årig man insjuknade oktober 2015 med huvudvärk och dimsyn på höger öga. Några dagar senare registrerades synfältsbortfall i övre kvadranten på vänster öga. Ögon- och neurologstatus var normala förutom färgsinnesnedsättning vänster och svullnad i vänster papill. Två veckor senare uppstod kraftig bilateral synnedsättning; synfältsindex var 0 procent höger och 71 procent vänster, och papillerna var svullna bilateralt. MR av huvud och rygg var normal. Patienten remitterades till Neurologiska kliniken på misstanken bilateral optikusneurit. Cerebrospinalvätska visade pleocytos med 5 polynukleära och 12 mononukleära celler. MOG IgG i serum var positiv (titer 32, referensvärde <10) och AQP-4 IgG var negativ. MR-orbita

FLAIR visade 5 mm lång ödemsignal retrobulbärt [Figur 2a] och lång kontrastladdning i nervus opticus intraorbitalt [Figur 2b]. Optisk koherenstomografi visade ökad tjocklek av retinalnervfiberlager i höger [Figur 2c] respektive vänster öga [Figur 2d], vilket inom 6 månader successivt förtunnades och sedan förblev stationärt bilateralt. Ganglioncellager var initialt normalt i tjocklek [Figur 3e] men förtunnades inom 3 månader i såväl höger som vänster öga [Figur 3f]. Behandling inleddes med 1 g Solu-Medrol dagligen i 5 dagar följt av rituximab 500 mg var 6:e månad till 2019, därefter rituximab 500 mg årligen. Färgsinnet och synfältsindex var normaliserade efter 6 månaders behandling. Patienten har förblivit skovfri. Vid senaste uppföljning maj 2021 var nervstatus normalt. Optisk koherenstomografi visade stationärt tillstånd beträffande atrofi av retinalnervfiberlager och ganglioncellager, utan progress. Visuella reaktionspotentialer visade normal P100. Visus, färgsinne och synfältsindex var normala. MR av huvud, rygg och orbita



Figur 3. Signalförändring på MR av rygg och hjärna, och förändring av retinalnervfiberlager och ganglioncellager, påvisad med optisk koherenstomografi från patienten med antikropp-negativ NMO. T2-viktad sagittal MR 2014 visade ödemsignaliserande förändring i ryggmärg C2-3 (a) lateralt till vänster (axial MR, b). Det fanns även ytterligare små kontrastladdande lesioner belägna ventralt i medulla oblongata och centralt i mäger i höjd med C1-3 (c). Två månader senare påträffades nytillkommen lesion ventralt i medulla oblongata med kontrastladdning (d). Efter 18 månaders uppehåll av behandlingen visade MR 2010 nytillkomna lesioner med kontrastladdning i höjd med C2-3 dorsalt lateralt till vänster (e), och kontrastladdning i chiasma opticum (f). Jämfört med optisk koherenstomografiundersökning från september 2019 (g, h) fanns uttalad bilateral atrofi av retinalnervfiberlager (i) och ganglioncellager (j) symmetriskt.

var normala. Patienten arbetar 100 procent som brevbärare.

FALL 3 MED ANTIKROPP-NEGATIV NMO

29-årig man arbetar som grävmaskinist. Han insjuknade januari 2014 med vänstersidig spastisk pares och känslnedsättning i vänster arm och ben. MR visade en ödemsiglerande förändring i ryggmärgen C2-3 lateralt till vänster [Figur 3a, b]. Det fanns även ytterligare små kontrastladdande lesioner belägna ventralt i medulla oblongata och centralt i märgen i höjd med C1-3 [Figur 3c]. Ögonstatus, visuella reaktionspotentialer och optisk koherenstomografi var normala. Lumbalpunktion utfördes 3 gånger och visade normalt celltal, lätt förhöjt albumin 355–415 mg/L (referensvärde <320) och albuminkvot 7–8,2 (referensvärde <6,8) tydande på lätt barriärskada. Celltal, laktat, glukos och IgG-index var normala, och oligoklonala band saknades i cerebrospinalvätskan. Upprepad serologi var negativ för AQP-4 IgG och MOG IgG. På misstanken demyeliniserande sjukdom behandlades patienten med Solu-Medrol 1 g/dag i 3 dagar. Två månader senare fick patienten ökad spastisk pares i vänster ben, mårde illa och hade yrsel. MR av huvud och ryggmärg visade en nytilkommen lesion ventralt i medulla oblongata med kontrastladdning [Figur 3d]. Förnyad cerebrospinalvätska och serologi var normala inklusive celltal och frånvaro av oligoklonala band, avsaknad av AQP IgG och MOG IgG. Patienten fick Solu-Medrol följt av rituximab 500 mg var 6:e månad. Patienten var skovfri både kliniskt och MR-mässigt och arbetade 100 procent. Under 2018–2019 drabbades patienten av upprepade infektioner inklusive erysipelas även under antibiotikumbehandling, trots normaliserade lymfocytprofiler och normala IgG och IgA med något lågt IgM 0,22–0,23 g/L (referensvärde 0,27–2,1). 2019 gjordes uppehåll med rituximab. Arton månader senare, utan rituximab, återfick patienten i april 2020 ökad svaghet i vänster ben. MR visade nytilkomna lesioner med kontrastladdning i höjd med C2-3 dorsalt lateralt till vänster [Figur 3e] och kontrastladdning i chiasma opticum [Figur 3f]. Jämfört med optisk koherenstomografiundersökning från september 2019 [Figur 3g, h] fanns ut-

talad bilateral atrofi av retinalnervfibrerlager [Figur 3i] och ganglioncellerlager [Figur 3j] symmetriskt, talande för genomgången subklinisk optikusneurit bilateralt. Patienten bedömdes kliniskt uppfylla diagnosen NMOSD med dubbelnegativitet för AQP-4 och MOG IgG. Behandling mot NMOSD återinsattes med Solu-Medrol följt av tillägg av ocrelizumab tillsvidare.

DISKUSSION

NMOSD är en ovanlig inflammatorisk sjukdom i centrala nervsystemet, med kliniska särdrag av optisk neurit, transvers myelit och vissa hjärn- och hjärnstamssyndrom. Prevalensen är 1–4/100.000 och incidensen är <1/miljon i den vita befolkningen.^{6,7} NMOSD anses snarast vara en distinkt enhet än en MS-variant. Äldre patienter med NMOSD-debut har ofta longitudinellt extensiv transversell myelit (LETM) som första presentation och har ofta dålig återhämtning. Omvänt har yngre patienter vid NMOSD-debut ofta optikusneurit som första attack och kan senare utveckla myelit. De flesta unga patienter med myelit återhämtar sig väl utan permanent funktionshinder, men återkommande optikusneuritattacker med blindhet förekommer oftare än hos äldre patienter.

AQP-4 IgG NMO är kvinnligt-dominant (upp till 9:1) med debutmedelålder runt 40 år, det vill säga äldre än vid MS. Patologiskt är AQP-4 IgG NMO främst astrocytopati än en demyeliniserande sjukdom.⁴ Vid MOG IgG NMO är könsförhållandet nära 1:1, och vanligare hos unga personer. MOG-antikroppar medierar främst inflammatorisk demyelinisering. MOG-antikroppar finns även vid akut eller multifasiskt disseminerande encefalomyelit (ADEM/MDEM), hjärnstams- och cerebral kortikal encefalit och kranialnervsengagemang. Kliniska manifestationer överlappar bland annat MS, AQP4- och MOG-antikroppssjukdomar avseende optikusneurit och myelit. Dubbel AQP4- och MOG-IgG-seronegativ sjukdom är för närvarande gåtfull och kräver ytterligare klinisk och laboratorieforskning för specifik klassificering.

Enligt internationell konsensus finns det sex kliniska kännetecken för NMO-diagnos.^{3,8} De innefattar 1. opti-

kusneurit, 2. akut myelit, 3. postrema-syndrom (episod av oförklarlig hicka, illamående, kräkningar), 4. akut hjärnstamssyndrom, 5. symtomatisk narkolepsi eller akut diencefaliskt syndrom med typiska MR NMOSD-lesioner i diencefalon, 6. symtomatiskt cerebralt syndrom med typiska MR NMOSD-lesioner i hjärnan. Specificiteten av AQP4-IgG möjliggör NMOSD-diagnos med närvaro av 1 eller flera av 6 kliniska kännetecken tillsammans med positivitet för AQP4 IgG. Fall 1 har klassiska NMO-symtom med 2 kännetecken: återkommande akut myelit och postremasyndrom samt karakteristisk MR lesion sträckande sig över 3 kontinuerliga ryggmärgssegment och till dorsal medulla area som vid LETM [Figur 1a–d]. Därutöver har patienten avsaknad av oligoklonala band, som förekommer hos <20 procent av patienter med NMOSD. Behandling med anti-CD20 plus låg dos kortison har hållit patienten skovfri kliniskt och lesionsfri neuroimagingmässigt i 8 år utan ytterligare funktionsnedsättning.

Hittills finns inte evidens för överlapp mellan MOG IgG och AQP-4 IgG tydande på två kliniskt och patologiskt olika sjukdomsenheter. MOG IgG förekommer oftast hos patienter med isolerad optikusneurit och kombinerad optikusneurit med myelit, sällan hos patienter med isolerad myelit.⁹ Bilateral optikusneurit ses hos mer än en tredjedel patienter med MOG IgG och verkar vara ett kännetecken för denna grupp jämfört med NMO eller MS. MOG-optikusneurit har signifikant längre lesion i optikusnerv än MS- eller NMO-optikusneurit. Ökad pleocytos inklusive ökad neutrofil i cerebrospinalvätska förekommer ofta, och oligoklonala band i cerebrospinalvätska saknas vanligtvis hos patienter med MOG IgG. MRI-fynd vid MOG IgG NMO kan överlappa med både MS och AQP-4IgG NMO, trots mindre vanligt avseende supratentoriella lesioner och LETM. 70–80 procent MOG-optikusneurit visar kontrastförstärkning i optikusnerven intraorbitalt. Fall 2 visar typisk bilateral optikusneurit med svullen optisk disk och långsträckt lesion med kontrastladdning i båda optikusnerverna intraorbitalt på MR [Figur 2 a, b]. Cerebrospinalvätska är negativ för oligoklonala band men upp-

visar pleocytos med polynukleära celler. Optisk koherenstomografi visualiserar dynamisk optikusnervförändring från svullnad till atrofi över 6 månader, sedan kvarstående stationärt retinalnervfiberlageratrofi [Figur 2c, d]. Det tar 3 månader för ganglionceller att atrofi [Figur 2 e, f]. Patienten är skovfri kliniskt och lesionsfri på MR i 6 år utan funktionsnedsättning under behandling med rituximab.

En av de största diagnostiska utmaningarna är att skilja antikropp-negativ NMO från de med optikospinal MS. Antikropp-negativ NMO kan eventuellt delas i 3 undergrupper: MS-liknande, NMOSD-liknande och låg hjärn-skada.¹⁰ Avsaknad av typiska NMO-symtom och MR-fynd utgör viktiga utmaningar hos patienter med antikropp-negativ NMO, eftersom flertalet av de kliniska manifestationerna inte är specifika för NMO och också påträffas vid MS eller andra demyeliniserande tillstånd, eller idiopatisk myelit eller optikusneurit. Noggrann diagnos är avgörande för att minimera skador från olämplig behandling eller fördröjd effektiv behandling. I sådana fall bör man undvika MS-läkemedel, särskilt interferon-beta, natalizumab och fingolimod, vilka kan förvärra NMO dramatiskt. De läkemedel som oftast används i klinisk praxis för överlappande syndrom mellan MS och NMOSD inkluderar anti-B cell- eller anti-IL-6-receptormonoklonala antikroppar såsom rituximab eller tocilizumab. Fall 3 med negativa antikroppar hade återkommande låga hjärnlesioner. Patienten var skovfri i 5 år under behandling med rituximab, men återfick skov i form av bilateral optikusneurit efter 18 månaders behandlingsuppehåll på grund av infektioner.

Sammanfattningsvis, är NMOSD autoantikropsmedierade kroniska inflammatoriska sjukdomar i CNS. AQP-4 IgG NMO har ofta återkommande attacker av optisk neurit, LETM och/eller hjärnstamssyndrom. MOG IgG NMO debuterar ofta med bilateral optikusneurit som föregår akut myelit. Tidig diagnos och initiering av adekvat terapi, till exempel med rituximab, är avgörande – åtminstone hos seropositiva för NMOSD – för att undvika sjukdomsattacker och ihållande underskott.

Vid seroantikropp-negativ NMO, är det viktigt att kombinera kliniska manifestationer, ytterligare laborietester, MR-avbildning och optisk koherenstomografi för diagnostik. Terapeutiska alternativ mot akuta attacker såväl som långvarig immunsuppression med anti-B cells-behandling ska sättas in så fort som möjligt, medan MS-läkemedel bör undvikas.



YUMIN HUANG-LINK
Överläkare och docent, Neurologiska kliniken, Linköpings universitetssjukhus och Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper, Medicinska fakulteten, Linköpings Universitet, Linköping
yumin.link@gmail.com



KRISTINA SÖDERBERG
Specialistläkare och med. dr., Neuroradiologiska enheten, Röntgenkliniken, Linköpings universitetssjukhus, Linköping



CHARALAMPOS GEORGIPOULOS
Specialistläkare och med. dr., Neuroradiologiska enheten, Röntgenkliniken, Linköpings universitetssjukhus, Linköping



HANS LINK
Professor emeritus, Karolinska Institutet, Stockholm

REFERENSER

1. Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Still evolving and broadening. *Curr Opin Neurol* 2019; 32(3):385-394. doi:10.1097/WCO.0000000000000694

2. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2010; 16(5):105-121. doi:10.1212/01.CON.0000389937.69413.15

3. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85:177-189.

4. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014; 82(6):474-481. doi:10.1212/WNL.0000000000000101

5. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: A multi-center study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation* 2016; 13(1):1-45. doi:10.1186/s12974-016-0718-0

6. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol* 2020; 11(June):1-13. doi:10.3389/fneur.2020.00501

7. Jonsson DI, Sveinsson O, Hakim R, Brundin L. Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013: A nationwide population-based study. *Neurology* 2019; 93(2):E181-E189. doi:10.1212/WNL.00000000000007746

8. Borisow N, Mori M, Kuwabara S, Scheel M, Paul F. Diagnosis and treatment of NMO spectrum disorder and MOG-encephalomyelitis. *Front Neurol*. 2018;9:1-15.

9. Weber MS, Derfuss T, Metz I, Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Thr Adv Neurol Dis* 2018; 11:1-15. doi:10.1177/https

10. Yeo T, Probert F, Jurynczyk M, et al. Classifying the antibody-negative NMO syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6:1-13. doi:10.1212/NXI.0000000000000626