

Diagnostik av multipel skleros

Orsaken till multipel skleros (MS) är ofullständigt känd och det finns inga laboratorieprover som med absolut säkerhet bekräftar eller utesluter diagnosen. Diagnostiken baseras därför på kriterier som på bästa möjliga sätt karaktäriserar sjukdomen samt särskiljer den från möjliga differentialdiagnoser. Det är inte nödvändigt att utesluta alla teoretiskt tänkbara differentialdiagnoser vid varje fall av misstänkt MS om den kliniska och neurologiska bilden är typisk för MS, men desto viktigare i de fall där den är mer okarakteristisk.

En korrekt och tidig diagnos av MS är viktig av följande skäl:

- Det finns flera möjligheter till sjukdomsmodifierande terapi.
- Behandling vid MS bör insättas så tidigt som möjligt eftersom en obehandlad inflammatorisk process i centrala nervsystemet riskerar leda till bestående skador.
- Terapier vid MS är delvis mycket kostsamma och har varierande grad av biverkningar och effekten på möjliga alternativa diagnoser är okänd.
- Patienten kan i brist på rätt diagnos undanhållas adekvat symtomlindrande terapi, sjukskrivning, rådgivning etc.
- Patienten lever länge med sjukdomen och har rätt till tidig och korrekt information samt hjälp med krisbearbetning.
- Med hänsyn till de stora konsekvenser sjukdomen har, för såväl individ som samhälle, är det ytterst viktigt att alternativa diagnoser är uteslutna, t ex med neuroradiologi och likvorundersökning.

Sammantaget finns det alltså många skäl till att inte vara alltför återhållsam med utredning av misstänkt MS.

Ett flertal diagnoskriterier har publicerats genom åren. Samtliga bygger på det för MS kliniska och immunologiska särdraget att vara en *sjukdom av inflammatorisk natur med benägenhet att recidivera och engagera flera områden i det centrala nervsystemet, ett fenomen som ofta kallas spridning i både tid och rum.*

Tidigare ställdes diagnosen i huvudsak på kliniska yttringar, men på senare år har man alltmer insett betydelsen av så kallade parakliniska uttryck för

sjukdomen. Dessa kan användas såväl för att säkerställa diagnos tidigt som för att få en viss indikation på prognosen. Huvudsakligen används magnetkameraundersökning (MR) och likvoranalys. Neurofysiologiska metoder, såsom "visual evoked potential" (VEP), används numera väldigt sällan.

MAGNETISK RESONANSTOMOGRAFI (MR)

Undersökning med magnetkamera är obligatorisk vid utredning av misstänkt MS. Dels kan undersökningen ge stöd åt diagnosen, dels kan den i motsatt fall ge en indikation på vilka alternativa diagnoser som bör övervägas. Ett flertal kriterier för "MS-typisk" bild på MR har presenterats och dessa är integrerade i de aktuella diagnoskriterierna för MS (Thompson et al 2017). Specificiteten och sensitiviteten av definierade MR-fynd vid MS har ökat successivt och i och med senare års diagnoskriterierna har man kunnat ställa en säker MS-diagnos på basen av endast en MR undersökning.

Vid bedömning av MR-fynd är det viktigt att beakta åldern, då förekomsten av ospecifika MR förändringar ökar med stigande ålder – något som kan ses redan från 40-årsåldern. Lesioner i ryggmärgen har emellertid alltid patologisk signifikans, oavsett patientens ålder. Det finns numera ett konsensusdokument som specificerar hur en MR med målsättning att utreda eller följa upp MS bör genomföras. Detta finns publicerat på denna hemsida (<http://www.mssallskapet.se/wp-content/uploads/2018/03/MS-konsensusdokument.pdf>). Som utredningsundersökning bör protokollet innehålla tillförsel av gadoliniumkontrast för att kunna bedöma grad av inflammatorisk aktivitet. Vid ett första skov med symtom som härrör från ryggmärgen bör hela ryggmärgen ingå i undersökningen så att andra orsaker till myelopati kan uteslutas.

Kontrastladdning med gadolinium av en ny MS-lesion pågår regelmässigt endast 4 – 6 veckor, aldrig mer än 3 månader. MR kan därför ge information om dissemination i både tid och rum under vissa betingelser. En MR-undersökning gjord vid symptomdebut som innehåller både kontrastladdande och icke kontrastladdande lesioner ger stöd för disseminering i både tid och rum vid en och samma undersökning och därmed säkerställer MS-diagnos.

LIKVORANALYS

Liksom MR-undersökning är likvoranalys av stort värde för att bedöma sannolikheten för att en sjukdomsbild orsakas av MS. Rutinundersökningar vid misstänkt MS är cellräkning med differentiering av "poly/mono" samt

proteinelektrofores med isoelektrisk fokusering (IEF) i likvor och serum. För ökad sensitivitet och specificitet bör immunoblotting eller immunofixation mot IgG (och eventuellt IgM) göras. Den typiska bilden vid MS är en lätt monocytär pleocytos (cirka 5 – 50 mono/ μ l) samt en oligoklonal bandteckning i elektroforesen som inte finns i serum, så kallad immunopati. Oligoklonal innebär två eller flera Ig-band som vanligen är av IgG-klass på elektroforesen. Det tekniska utförandet av elektroforesen har stor betydelse för det diagnostiska utbytet av undersökningen, från relativt låg känslighet vid agaroselektrofores till mycket hög känslighet vid användande av IEF följt av immunoblotting. Ett till alternativt sätt att påvisa oligoklonal produktion av IgG är att mäta det så kallade "Kappa index", vilket relativt nyligen har införts som en klinisk analys på flera större laboratorier. Metoden mäter överproduktion av lätta kappakedjor och kan uttryckas som ett index liknande IgG-index (KFLC-index) eller via en annan beräkningsalgoritm betecknad "KFLC intrathekal fraktion" (KFLC-IF). Metoderna har olika referensvärden men påvisar i princip samma sak och har visat sig med stor precision kunna identifiera oligoklonal Ig-produktion. Fördelen med denna metod är att den kan göras på standardiserade analysinstrument och kräver inte bedömning av elektroforesplattor, vilket gör metoden avsevärt billigare och inte beroende av erfaren bedömare av resultatet.

Ett annat mått på immunopati är det så kallade IgG-index, som är ett mått på intratekal produktion av IgG efter korrektion för barriärskada. Detta mått är inte lika känsligt som förekomsten av oligoklonal bandteckning och sannolikt mera ospecifikt. Förekomst av såväl oligoklonala band som förhöjt IgG-index talar för MS eller annan kronisk neuroinflammatorisk sjukdom. Fynd av oligoklonala band i likvor som inte finns i plasma infördes i de senaste McDonaldskriterierna (Thompson et al 2017) som ett bevis för spridning i tid. Detta fynd tillsammans med MS-typisk bild på MR är således diagnostiskt för MS.

Det är viktigt att ha i åtanke att ovan beskrivna likvorfynd även kan förekomma vid andra neuroimmunologiska sjukdomar samt vid infektioner i CNS. Andra orsaker till immunopati än MS är till exempel spiroketinfektioner (Borrelia och lues), HIV samt CNS-engagemang vid SLE. Ett normalt likvorfynd bör leda till att alternativa diagnoser övervägs och utreds. Likaledes bör andra avvikande fynd som mycket kraftig pleocytos eller uttalad barriärskada (spinal/serum albuminkvot) föranleda andra diagnostiska överväganden. Likvoranalysen har således två syften: a) att ge stöd för eller säkerställa MS-diagnos och b) att ge en indikation på andra diagnoser som orsak till patientens symtombild.

På senare år har analys av axonskademarkören Neurofilament-Light (NfL) och cytokinen CXCL13 visat sig vara av värde både i ett differentialdiagnostiskt syfte och för att bedöma allvarlighetsgrad av inflammation och axonskada vid debut. Vid utredning av misstänkt neuroinflammatorisk sjukdom kan man därför överväga att inkludera dessa bägge analyser, även om de i strikt bemärkelse inte ingår i några diagnoskriterier. Det går numera att mäta NfL även i serum eller plasma och erbjuds som klinisk analys på vissa laboratorier i Sverige.

NEUROFYSIOLOGISK UTREDNING

Neurofysiologiska utredningsmetoder har numera mycket liten betydelse vid diagnostik av MS. Undersökning av synnerven med sk VEP (visual evoked potential) används dock ibland för att diagnosticera demyelinisering i synbanorna men detta ingår numera inte i de diagnostiska kriterierna.

DIAGNOSTISKA KRITERIER

Ett flertal kriterier för MS-diagnos har publicerats genom åren. Reviderade diagnoskriterier som ger större vikt åt MR-bilden publicerades 2001 och benämndes "McDonaldskriterierna" efter personen som ledde arbetet. Dessa kriterier har sedermera reviderats vid tre tillfällen och den senaste versionen publicerades 2017. Denna senaste revision kommer fortsättningsvis att hänvisas till under benämningen "McDonald-kriterierna".

McDonald-kriterierna tar således fasta på den under senare år framväxande kunskapen att antalet lesioner samt deras distribution och eventuella kontrastladdning på MR har ett mycket högt prediktivt värde vad gäller att förutsäga framtida utveckling av MS. Man har även övergått till en enklare terminologi jämfört med tidigare kriterier. Diagnosen kan endast vara "Möjlig MS", "MS" eller "Primärprogressiv MS". Därtill förekommer begreppen "Clinically Isolated Syndrome" (CIS), vilket betecknar ett insjuknande i ett MS-liknande demyeliniserande skov men utan att uppfylla kriterierna för MS, samt "Radiologically Isolated Syndrome" (RIS), vilket betecknar accidentella MS-liknande fynd på MR utan att det föreligger några neurologiska symptom. Nedan följer mera detaljerade definitioner av de olika begreppen.

SKOVVIS FÖRLÖPANDE MS

Utgångspunkter för vidare utredning är minst en episod med neurologiska symptom förenliga med MS. Detta kan även vara en historisk attack med trovärdig beskrivning av ett typiskt MS skov. Utredning för att fastställa diagnos

därefter omfattar vanligtvis både MR och likvoranalys. Man kan säkerställa diagnosen MS redan vid första skovet om MR-undersökningen då uppfyller kriterierna för spridning i rum samtidigt som det antingen föreligger kontrastladdande lesioner eller oligoklonala band i liquor.

Vid MR-undersökning fastställs spridning i rum (DIS) enligt följande:

- **Åtminstone en T2-lesion på åtminstone två av fyra MS-typiska lokaler:**
 - Juktakortikalt/kortikalt
 - Periventrikulärt
 - Infratentoriellt
 - Spinalt
- Den symptomatiska lesionen räknas alltid med

Spridning i tid (DIT) kan därefter fastställas om något av nedanstående förekommer:

- En ny T2 och/eller Gd-laddande lesion(er) på uppföljande MR i jämförelse med en base line undersökning, oavsett när baseline MR-undersökningen är gjord
- Samtidig förekomst av kontrastladdande och icke kontrastladdande lesioner
- Förekomst av oligoklonala band i likvor vid IEF
- Ytterligare kliniskt skov motsvarande annan lesion än den första

För diagnosen primärprogressiv MS krävs:

- ***Sjukdomsprogression under ≥ 1 år (retrospektivt eller prospektivt), samt två av följande:***
 - *Bevis för spridning i rum i hjärnan genom minst en T2-lesion på två av tre MS-typiska lokaler (juktakortikalt/kortikalt, periventrikulärt, infratentoriellt)*
 - *Bevis för spridning i rum spinalt genom minst två lesioner i ryggmärgen*
 - *Oligoklonala band i likvor med IEF*

PRIMÄRPROGRESSIV MS

Utgångspunkten för vidare utredning är en neurologisk sjukdomsbild med långsamt progredierande neurologiska symtom förenligt med MS. Den vanligaste bilden är en långsamt progredierande myelopati med spastisk parapares och känselstörning i benen. Diagnostiken är vid denna typ av MS generellt svårare och differentialdiagnoserna omfattar ett större spektrum, framför allt expansiva processer och andra kirurgiskt åtgärdbara tillstånd, degenerativa/ärftliga sjukdomar samt metabola sjukdomar, t ex vitamin B12-brist (se differentialdiagnostisk checklista).

”MÖJLIG MS”

Det finns inga specifika kriterier för att ställa diagnosen ”möjlig MS” utan termen används i praktiken i en situation där det föreligger en MS-typisk inflammatorisk episod i CNS men då fullständiga MS-kriterier inte är uppfyllda, till exempel om bevis för spridning i tid inte föreligger i samband med första skovet. En sådan episod betecknas även CIS, se faktaruta nedan. Det är dock viktigt att betona att behandlingsindikation inte förutsätter att diagnostiska kriterier är uppfyllda. I de flesta fall vid ”möjlig MS” finns det därför skäl att informera patienten att utredningen talar för begynnande MS och att fortsatt uppföljning och eventuell behandling kommer att utgå från det.

Kliniskt isolerat syndrom (CIS) definieras enligt följande:

- **CIS innebär att patienten har haft ett kliniskt syndrom som ger hög misstanke på MS (t ex optikusneurit, myelit) men uppfyller inte McDonalds-kriterierna för spridning i tid och rum.**

Exempel:

- Uppfyller DIS MR-mässigt enligt ovan men saknar oligoklonala band i liquor.
- Uppfyller inte DIS (t ex endast en MR-lesion på typisk lokal) men uppfyller DIT via oligoklonala band i likvor.
- I de flesta fall betraktar vi dessa patienter som ”MS” och inleder inte sällan MS specifik behandling.

Det kan nämligen upplevas väldigt frustrerande att leva med en "osäker diagnos" när man i prak tiken agerar som om det rör sig om MS. Med tidigt insatt behandling påverkas dessutom den diagnostiska processen på ett sådant vis att strikt uppfyllande av MS enligt diagnoskriterier kan för skjutas flera år framåt. Detta är naturligtvis i grunden positivt för patienten och får inte tolkas som ett tecken på osäker diagnos. Diagnosen "möjlig MS" är dock numera ovanlig eftersom kriterierna för spridning i både tid och rum har blivit lättare att uppfylla vid varje ny revision av McDonalds kriterierna.

"RADIOLOGISKT ISOLERAT SYNDROM (RIS)"

Begreppet RIS används i situationer där en person utan några kliniska misstankar på MS genomgår MR av en helt annan anledning, till exempel huvudvärk, och man finner förändringar i vit substans som radiologiskt har utseende som vid MS. Dessa patienter skall följas radiologiskt och i vissa fall erbjudas MS-specifik behandling även innan kliniska yttringar av MS uppträder.

Radiologiskt isolerat syndrom (RIS) definieras enligt följande:

- **RIS innebär att man vid en magnetkameraundersökning på annan indikation än misstänk MS upptäcker MR-förändringar som inger stark misstanke på MS hos personer som inte har några kliniska symptom eller statusfynd som talar för MS. Den radiologiska definition som mest använts är den av Okuda et al och kan sammanfattas enligt följande:**
- *Ovoida välavgränsade homogena foci med eller utan engagemang av corpus callosum.*
- *T2-lesioner mätande > 3 mm som uppfyller Barkhof's kriterier för DIS* (minst 3 av 4).*

** Kontrastladdande lesioner, lesioner lokaliserade juxtakortikalt, periventrikulärt eller infratentoriellt.*

- *Den radiologiska bilden ger inte primärt misstankar på vaskulär genes.*
- *Risken för utvecklande av klinisk MS ökar avsevärt om det föreligger kontrastladdande förändringar och/eller oligoklonala band i likvor.*

PEDIATRISK MS

Det har på senare år uppmärksammats mer och mer att MS kan debutera redan som barn och att diagnosen ADEM troligen ofta kan ha gömt en MS-debut även i väldigt ung ålder. Vid genomgångar av de ovan beskrivna diagnostiska kriterierna hos barn med neuroinflammatoriska episoder har det visat sig att dessa i allt väsentligt är tillämpbara även inom ett pediatriskt klientel. Då begreppet ADEM trots allt verkar förekomma i en viss omfattning hos barn har man emellertid gjort ett tillägg att om det primära neuroinflammatoriska insjuknandet innehåller komponenter av encefalopati med vakenhetspåverkan och/eller systempåverkan med feber och allmänpåverkan har en sådan episod inte samma diagnostiska implikation för MS jämfört med en mera klassisk fokalneurologisk episod. I dessa fall bör det förekomma minst två ytterligare mera "MS-typiska" episoder för att diagnosen skall anses vara säkerställd. Med detta som tillägg kan för övrigt McDonaldskriterierna från 2017 även tillämpas på barn.

NÄR OCH HUR MEDDELAS MS-DIAGNOS

MS är en potentiellt svår och funktionshindrande sjukdom och meddelandet av diagnosen kräver stor omsorg. Man måste ha gott om tid och ge möjlighet till omfattande information om sjukdomens förlopp, prognos, terapi, ärftlighet etc. Det har framkommit i undersökningar rörande upplevelser vid diagnosbesked att det är särskilt viktigt att hoppningivande information kommer fram så tidigt som möjligt vilket understryker vikten av att betona de idag goda möjligheterna att erbjuda effektiv behandling mot MS-inflammationen. Det är också viktigt att ge tid för snar uppföljning då patienten ofta inte tar in all information vid besöket då diagnos meddelas. Vidare infinner sig många frågor i efterhand. Krisreaktioner kan komma.

Diagnos bör diskuteras när resultat från fullständig laboratorieutredning föreligger och diagnos anses vara mycket sannolik. I de flesta fall av skovvis förloppande MS finns indikation för insättande av immunomodulerande behandling direkt efter att diagnosen är säkerställd.

DIFFERENTIALDIAGNOSTISK CHECKLISTA

INFEKTIONSSJUKDOMAR ENGAGERANDE DET CENTRALA NERVSYSTEMET

<i>Diagnos</i>	<i>Klinisk misstanke vid</i>	<i>Specifik utredning</i>
Neuroborrelios	Tidigare erythema migrans Perifer facialis pares Kraftig pleocytos i likvor (>50 celler/uL)	Borrelia-serologi i blod och likvor
Neurolisterios	Rombencefalit hos framför allt immunsupprimerad patient. Allmänpåverkan, feber. Kraftig pleocytos i likvor	Odling från blod och CSF PCR för Listeria
HIV-associerad CNS-sjukdom (myelit, encefalopati)	Lymfadenopati, opportunistiska infektioner Ofta likvorimmunopati	HIV-serologi i blod
HTLV-I associerad myelit	Progressiv myelopati Besök/vistelse i Karibien eller Japan	HTLV-I-serologi och PCR i blod och likvor
Virusassocierad myelit och encefalit	Herpes zoster-blåsor senaste 1-2 veckorna Känd genital herpes Recidiverande myelit (HSV 2)	Serologisk analys och PCR av herpesvirus (HSV, VZV och EBV), enterovirus ParvoB19 och TBE i blod och likvor

ANDRA NEUROIMMUNOLOGISKA SJUKDOMAR

<i>Diagnos</i>	<i>Klinisk misstanke vid</i>	<i>Specifik utredning</i>
Akut disseminerad encefalomyelit (ADEM)	Allmänpåverkan, feber, encefalopati Oftare barn/ungdomar Föregående infektion	MR hjärna (utbredda förändringar)
Postinfektiös och postvaccinations	Anamnes på ÖLI, mykoplasma eller vaccinationer	MR hjärna och ryggmärg Anamnes. Serologi

myelit/encefalomyelit	Långsträckt myelit, ADEM liknande bild	
NMOSD	Endast engagemang av synnerv och ryggmärg. Andra för NMOSD typiska lokaler Långsträckt myelit	MR hjärna och ryggmärg, Aquaporin-4 och MOG antikroppar i serum
MOGAD	Endast engagemang av synnerv och ryggmärg. Andra för MOGAD typiska lokaler Långsträckt myelit	MR hjärna och ryggmärg, Aquaporin-4 och MOG antikroppar i serum
Behçets sjukdom	Mukokutana sår, iridocyklit, meningoencefalit, hjärnstamsencefalit	Patertgitest, Biopsi från slemhinnesår
Paraneoplastiska syndrom/Autoimmuna encefaliter	Förekomst eller framkomst av malignitet, särskilt lung-, bröst- och genitalcancer Isolerad cerebellopati Hjärnstamsencefalit och limbisk encefalit Psykiatriska symptom Rörelsestörningar Likvorimmunopati förekommer	Malignitetsutredning Paraneoplastiska antikroppar (anti-Hu, anti-Yo, anti NMDAR m fl) i blod och likvor

SYSTEMSJUKDOMAR OCH METABOLA SJUKDOMAR MED MÖJLIGT NERVSISTEMSENGAGEMANG

Diagnos	Klinisk misstanke vid	Specifik utredning
SLE	Fjärilsexantem, artrit, njurpåverkan, trombocytopeni, leukopeni Ofta neuropsykiatriska symptom samt epilepsi Långsträckt myelit Likvorimmunopati förekommer	ANA och anti-DNA i serum, Kardioplipinantikroppar
Systemiska vaskuliter	Hög SR/CRP. Tecken på perifera vaskuliter t ex njurpåverkan	ANCA i serum Kardioplipinantikroppar

Sjögrens syndrom	Sicca-syndrom Långsträckt myelit	ENA i serum
Sarkoidos	Lungproblem, artriter, erytema nodosum Kranialnervsengagemang Långsträckt myelit Basal meningit	Datortomografi av thorax Meningeal uppladdning vid MR Octreotid scintigrafi
Vitamin B12 associerad myelopati	Ibland anemi av megaloblastisk typ, sällan pancytopeni Uttalad baksträngs myelopati som enda neurologiska fynd	B12/folsyra i blod + metylmalonat och/eller homocystein i blod

MITOKONDRIELLA SJUKDOMAR

Diagnos	Klinisk misstanke vid	Specifik utredning
Lebers hereditära optikusneuropati (LHON)	Endast optikusneuropati som progredierar bilateralt och ofta leder till grav synnedsättning Ärftlighet Finns varianter av LHON med MS lik sjukdomsbild	Analys för specifika mutationer i mitokondrie-DNA (EDTA blod)
Mitokondriell encefalomyelit med laktacidosis och strokeliknande episoder (MELAS)	Plötsligt insjuknande av strokekaraktär hos unga personer utan riskfaktor för kärlsjukdom med initialt fullt tillfrisknande Ärftlighet	Laktat i blod och likvor förhöjt under attack Blodprov transporteras på is för omedelbar analys. Muskelbiopsi med bl a undersökning av mitokondrie DNA

ÄRFTLIGA SJUKDOMAR OCH DEGENERATIVA SJUKDOMAR

Diagnos	Klinisk misstanke vid	Specifik utredning
Adrenoleukodystrofi/ adrenomyeloneuro pati: ALD/AMN (Sen debut hos män samt kvinnliga anlagsbärare)	Hereditär anamnes (x-bunden recessiv) på svår neurologisk sjukdom hos pojkar i släkten Hos anlagsbärare oftast spastisk	Analys av långa fettsyror i serum

	parapares där ledtrådar kan saknas för ALD	
Metakromatisk leukodystrofi (sen debut kan komma i 20-årsåldern)	Psykiatriska problem dominerar ofta	Aktivitet av enzymet arylsulfatas-A i leukocyter (EDTA-blod)
Hereditära ataxier	Klinik dominerad av ataxi Ärftlighet	Genetisk analys finns för flera av formerna
Hereditära spastiska parapareser	Progressiv spastisk parapares utan sensoriskt engagemang Ärftlighet	Genetisk analys finns för flera av formerna MR av spinalkanalerna för differentialdiagnoser
Primär lateralskleros (PLS)	Spastisk para/tetra syndrom utan känselstörningar. Skadan begränsad till centrala motoneuronet Ej immunopati i likvor	Klinisk bild (uteslutningsdiagnos)

VASKULÄRA SJUKDOMAR

<i>Diagnos</i>	<i>Klinisk misstanke vid</i>	<i>Specifik utredning</i>
Multipla cerebrala embolier	Akut insjuknande Förmaksflimmer	MR med diffusion och blödningskänsliga sekvenser Ekokardiografi
Spinala kärlmissbildningar	Enbart spinala symtom Ingen likvorimmunopati	MR ryggmärg Spinal angiografi
CADASIL	Inslag av demens samt ärftlighet för demens, svår migrän Utbredda temporala förändringar	MR med diffusion Genetisk analys av NOTCH-3 Hudbiopsi

NEUROKIRURGISKA TILLSTÄND

<i>Diagnos</i>	<i>Klinisk misstanke vid</i>	<i>Specifik utredning</i>
Cervikal spondylos	Progressiv spastisk parapares Ingen likvorimmunopati	MR av spinalkanalerna

Spinal tumör	Progressiva spinala symtom Ingen likvorimmunopati	MR av spinalkanalen
---------------------	---	---------------------

REFERENSER

Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH et. al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120(Pt 11):2059-2069.

McDonald WI et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.

Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.

Polman, C.H., S.C. Reingold, B. Banwell, M. Clanet, J.A. Cohen, M. Filippi, K. Fujihara, E. Havrdova, M. Hutchinson, L. Kappos, F.D. Lublin, X. Montalban, P. O'Connor, M. Sandberg-Wollheim, A.J. Thompson, E. Waubant, B. Weinshenker, and J.S. Wolinsky, Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 2011. 69(2): p. 292-302.

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintore M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2017.

Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL, Pelletier D. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;72(9):800-5.