



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y
Neurocirugía de Chile
Chile

Meza P., Claudio; Henríquez C., Alejandro; Jara Q., Andrés; Canales F., Pilar
Aspectos clínicos en el espectro deneuromielitis óptica: revisión de la literatura
Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 54, núm. 3, julio-septiembre, 2016, pp. 228-238
Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331548410007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Aspectos clínicos en el espectro deneuromielitis óptica: revisión de la literatura

Clinical aspects in neuromyelitis optica spectrum disorders: literature review

Claudio Meza P.^a, Alejandro Henríquez C.^b, Andrés Jara Q.^b y Pilar Canales F.¹

Neuromyelitis optica (NMO) is currently recognized as a broad spectrum of autoimmune disorders of the Central Nervous System (CNS), causing demyelinating and inflammatory injuries, primarily in the spinal cord and optic nerves, but also in other regions such as brainstem, diencephalon or specific brain areas. These disorders are grouped under the unifying term "NMO spectrum disorders" (NMOSD). For many years this pathological entity was thought like a variant of the Multiple Sclerosis (MS). However, current evidence shows that there are distinctive features of clinical presentation, pathophysiology, laboratory, neuroimaging and therapy response that distinguish NMOSD from the latter. Most patients with NMOSD are seropositive for autoantibodies (AQP4-IgG) against AQP4, the major water channel of astrocytes. New advances in research have allowed recognize that AQP4-IgG is pathogenic in NMOSD, probably by a mechanism involving complement dependent cellular cytotoxicity. Due to the severity of attacks in NMOSD and the high risk for neurological disability, treatment should be initiated as soon as the diagnosis is confirmed. Acute attacks of optic neuritis or myelitis are treated with high-dose intravenous corticosteroid and plasmapheresis. Maintenance therapy to avoid further relapses is based on low-dose oral corticosteroid and non-specific immunosuppressant drugs; nevertheless, to date there are no controlled randomized trials to confirm the safety and efficacy for the drugs currently used.

Key words: Neuromyelitis optica, aquaporin-4, transverse myelitis, optic neuritis.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2016; 54 (3): 228-238

Introducción

La Neuromielitis óptica (NMO) o enfermedad de Devic, definida anteriormente por la ocurrencia de neuritis óptica (NO) y mielitis

transversa extendida longitudinalmente (MTEL), se considera, actualmente, como un espectro de desórdenes autoinmunes, inflamatorios y desmielinizantes del SNC, que puede afectar, además del nervio óptico y médula espinal, al área postrema de

Recibido: 08/03/2016

Aceptado: 16/08/2016

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

¹ Neurólogo. Docente Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile. Servicio de Medicina, Hospital Regional de Talca.

^a Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

^b Interno de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

la médula dorsal, otras regiones de tronco cerebral, diencéfalo y áreas cerebrales típicas (superficies periependimarias del tercer y cuarto ventrículo, cuerpo calloso, cápsula interna y sustancia blanca subcortical)¹.

Por muchos años esta entidad clínica ha sido confundida con esclerosis múltiple, pero en el año 2004, se publicó la asociación de NMO con un anticuerpo contra el canal de agua aquaporina 4 (AQP4-IgG), estableciéndose la enfermedad como una patología diferente de EM². Este canal está ampliamente expresado en el SNC, particularmente en los procesos pediculares de los astrocitos, que forman parte de la BHE, sitio donde ocurre la lesión primaria asociada a NMOSD y motivo por el cual, hoy también se reconoce a la NMO como una astrocitopatía autoinmune³.

El descubrimiento de AQP4-IgG y su asociación con NMOSD, así como diferencias en presentación clínica, laboratorio, neuroimágenes, respuesta a tratamiento y pronóstico, han permitido diferenciar esta patología de la EM. Evidencia observacional reciente, sugiere que el curso clínico de la NMO puede ser agravado con el uso de fármacos útiles en el tratamiento de EM, como son Natalizumab, Interferon beta y Fingolimod⁴⁻⁶, por lo que se hace más relevante hacer el diagnóstico clínico correcto y en estadios tempranos de la enfermedad.

El objetivo de este artículo es presentar una actualización del tema, enfatizando los aspectos más relevantes en NMOSD, como su epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Epidemiología

La NMO tiene una prevalencia de 0,3 a 4,4 casos por 100.000 individuos⁷ y una incidencia menor a 1 por 100.000 individuos en países occidentales^{7,8}. Es menos frecuente en caucásicos que en asiáticos y africanos^{9,10}, y su edad media de presentación, es unos diez años más que la edad media de presentación de la EM⁷.

Se han descrito dos cursos clínicos clásicos de la enfermedad. Un curso monofásico, muy poco

frecuente (5-10% de los casos de NMO), en el cual la ocurrencia de neuritis óptica y MTEL se da con días de diferencia y sin exacerbaciones posteriores. Por otra parte, el curso recurrente se caracteriza por múltiples episodios repetitivos de neuritis óptica y/o MTEL, los cuales ocurren con ventanas de recurrencia muy variables, desde meses hasta varios años¹¹. No obstante, el consenso actual indica que un intervalo de tiempo mayor de cuatro semanas entre ambos eventos índices se considera curso recurrente¹. La relación hombre:mujer varía según el tipo de curso clínico, siendo de 1:1 en el monofásico y de 1:5 en el recurrente. La tasa de supervivencia a 5 años es de un 90% para el curso monofásico y de un 68% para el recurrente, siendo una causa de muerte común la falla respiratoria secundaria a una lesión medular cervical¹².

Debido a que la mayoría de los pacientes expresan un fenotipo recurrente, se ha estudiado la utilidad de medir anticuerpos anti-AQP4 como herramienta predictora de futuros brotes clínicos, encontrándose, en estudio prospectivo con seguimiento de un año, que el 60% de los pacientes seropositivos para AQP4-IgG al momento del primer ataque de MTEL, experimentaban un segundo ataque de mielitis aguda o neuritis óptica dentro del año. Por ello, se recomienda que a los pacientes que presentan inicialmente MTEL, se les mida AQP4-IgG, y que aquellos que resulten positivos, reciban de forma precoz un esquema de tratamiento para reducir la frecuencia de los ataques¹³.

Presentación clínica

La presentación clínica de los pacientes con NMOSD es muy variable, ya que la sintomatología puede originarse de la afectación de áreas distintas del SNC (nervio óptico, médula espinal, área postrema, troncoencéfalo, diencéfalo y cerebro). Los síntomas más frecuentes son neuritis óptica bilateral, mayor deterioro visual residual, mielitis transversa y síndrome clínico de área postrema, consistente en vómitos y/o singulto intratable^{1,14}. Otros síntomas y/o manifestaciones clínicas posibles de observar en NMOSD derivan de la afectación del

tronco cerebral: vértigo, hipoacusia neurosensorial, parálisis facial, neuralgia trigeminal, diplopía, ptosis y nistagmo^{12,15}. También se han descrito formas sintomáticas de narcolepsia o estados de alteración de la conciencia, encefalopatía asociada con lesiones difusas de la sustancia blanca en el SNC, Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)¹⁶ y manifestaciones asociadas a disfunción del eje hipotálamo-hipófisis como SIADH, hipotermia, hipotiroidismo e hiperprolactinemia¹⁷⁻¹⁹.

Si bien no es tan frecuente, puede ocurrir que la extensión de una mielitis cervical comprometa el tronco encefálico, ocasionando, en casos severos, un fallo respiratorio agudo neurogénico y consecuentemente la muerte del paciente^{14,20-22}.

Definición actual del espectro de la NMO de Devic

Actualmente, con una mejor comprensión de la presentación clínica y radiológica de esta entidad, se ha propuesto el término de trastornos del espectro NMO (NMOSD por su sigla en inglés), debido a que las manifestaciones de la enfermedad pueden ser más extensas y, además, se aplica a los pacientes que cumplen los criterios de neuromielitis óptica y son negativos para AQP4-IgG. La definición actual de NMOSD engloba a los pacientes seropositivos para AQP4-IgG, con formas limitadas de NMO y alto riesgo de futuros brotes, pacientes con afectación de otros sitios del SNC, fuera de la médula espinal y/o nervio óptico, como aquellos con lesiones cerebrales específicas, diencefálicas y de tronco, y pacientes seronegativos para AQP4-IgG o con estado serológico desconocido, que han presentado al menos dos eventos clínicos esenciales de los seis descritos por los criterios diagnósticos actuales (Tabla 1), siendo uno de ellos una neuritis óptica, una mielitis transversa o un síndrome clínico de área postrema y que, además, presentan lesiones comprobables mediante Resonancia Magnética¹.

La neuromielitis óptica recurrente, frecuentemente coexiste con otras enfermedades autoinmunes, siendo las más comunes Miastenia Gravis, Síndrome de Sjögren, Lupus Eritematoso sistémico y Enfermedad Celíaca^{23,24}.

Métodos diagnósticos

En relación a las neuroimágenes, la Resonancia Magnética (RM) es el examen de elección. Durante los ataques de NO, se pueden afectar el quiasma y/o el nervio óptico²⁵. Estas lesiones, en conjunto con las de la médula espinal, son hiperintensas en secuencias T₂ e hipointensas en secuencias T₁²⁶. La afectación unilateral o bilateral del nervio óptico, el compromiso predominante de la porción posterior del mismo y la presencia de una NO retrobulbar longitudinalmente extensa, son hallazgos sugerentes de NMOSD¹. La detección de MTEL, lesión que se extiende ≥ 3 segmentos vertebrales, es muy poco común en EM¹⁵. Estas lesiones típicamente involucran la sustancia gris central y pueden asociarse a edema medular. En contraste, las lesiones medulares en EM, se extienden un segmento vertebral o menos, ocupando los tractos de sustancia blanca periférica y pudiendo ser asintomáticas^{27,28}. La extensión de una lesión cervical a tronco encefálico es también característica^{16,29}. En relación a las lesiones cerebrales, la RM cerebral muestra, habitualmente, ausencia de lesiones en etapas iniciales de la enfermedad, sin embargo, con el transcurso de la misma, pueden aparecer algunas lesiones de la sustancia blanca inespecíficas hasta en el 60% de los pacientes con NMOSD, generalmente asintomáticas y reversibles³⁰. Teniendo en cuenta los actuales criterios diagnósticos para NMOSD, la detección de lesiones cerebrales compatibles con EM no excluye el diagnóstico de NMOSD, pero es considerada una bandera de alarma, e indica que se requiere evidencia adicional para distinguir ambas entidades clínicas^{16,31}. Existen patrones típicos que, aunque no son patognomónicos de NMOSD, son considerados excepcionales en EM, como son lesiones en el área postrema de la médula dorsal, superficies periependimarias del tercer y cuarto ventrículo, estructuras diencefálicas, sustancia blanca subcortical, lesiones extensas del cuerpo calloso o de los tractos corticoespinales, involucrando, por contigüidad, la cápsula interna y los pedúnculos cerebrales^{16,32,33}.

En cuanto al análisis del LCR, existe aumento de proteínas y pleocitosis con predominio de polimorfonucleares en, aproximadamente, el 50%

Tabla 1. Criterios diagnósticos actualizados para NMOSD¹

Criterios diagnósticos en NMOSD seropositivos para AQP4-IgG	Criterios diagnósticos en NMOSD seronegativos para AQP4-IgG o con estado serológico desconocido
<ol style="list-style-type: none"> 1. Al menos una característica clínica esencial 2. Test positivo para AQP4-IgG usando el mejor método de detección posible (se recomienda ensayo basado en células) 3. Exclusión de diagnósticos alternativos 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Al menos dos características clínicas esenciales como resultado de uno o más ataques clínicos y cumpliendo los siguientes requisitos: <ol style="list-style-type: none"> a. Al menos una de las características clínicas esenciales debe ser: neuritis óptica, mielitis aguda con MTEL o síndrome de área postrema b. Diseminación en el espacio (dos o más características clínicas esenciales diferentes) c. Cumplimiento de los requerimientos de RM adicionales cuando sea aplicable 2. Test negativo para AQP4-IgG usando el mejor método de detección posible o test no disponible 3. Exclusión de diagnósticos alternativos
Características clínicas esenciales <ol style="list-style-type: none"> 1. Neuritis óptica 2. Mielitis aguda 3. Síndrome de área postrema: episodio de singulto o náuseas y vómitos inexplicables 4. Síndrome troncoencefálico agudo 5. Narcolepsia sintomática o síndrome diencefálico agudo con lesiones diencefálicas típicas de NMOSD en la RM 6. Síndrome cerebral sintomático con lesiones cerebrales típicas de NMOSD en la RM 	
Requerimientos de neuroimagen (RM) adicionales en nmosd seronegativos para AQP4-IgG o con estado serológico desconocido <ol style="list-style-type: none"> 1. Neuritis óptica aguda: RM cerebral mostrando (a) hallazgos normales o sólo lesiones de la sustancia blanca inespecíficas (b) RM de nervio óptico con lesión hiperintensa en secuencia T2 o lesión con realce al gadolinio en T1, comprometiendo más de la mitad de la longitud del nervio óptico o involucrando al quiasma. 2. Mielitis aguda: lesión intramedular en la RM extendiéndose ≥ 3 segmentos vertebrales contiguos (MTEL) o ≥ 3 segmentos contiguos de atrofia focal de la médula espinal, en pacientes con historia compatible con mielitis aguda 3. Síndrome de área postrema: lesiones asociadas en el área postrema de la médula dorsal 4. Síndrome troncoencefálico agudo: lesiones periependimarias de tronco asociadas 	

de los casos^{7,34}. Un bajo porcentaje de pacientes presenta BOC (bandas oligoclonales) positivas al inicio de la enfermedad, las cuales tienden a desaparecer con el tiempo, a diferencia de la EM, en que son positivas en un porcentaje elevado de casos, siendo, además, persistentes en el tiempo³⁵. De lo anterior, se desprende la utilidad diagnóstica de efectuar mediciones de LCR repetidas y fuera de brotes, especialmente en pacientes con BOC positivas, pero con clínica y neuroimágenes no concluyentes para NMOSD. También se han informado niveles elevados de la proteína astrocítica GFAP (glial fibrillary acidic protein) durante días a semanas tras un ataque^{36,37}, cuya medición alcanza

una especificidad diagnóstica de 77-100% y una sensibilidad de 85-100%^{38,39}.

La determinación en el suero del anticuerpo anti AQP4 ha llegado a ser muy relevante para el diagnóstico de la enfermedad. Este suele ser positivo en un 60-90% de los casos de NMO, 50% de mielitis longitudinal, 14% de NO aislada, y en 0% de EM^{34,40,41}. Su sensibilidad y especificidad diagnóstica varía, de acuerdo al método de laboratorio utilizado en la detección, obteniéndose los mejores resultados, actualmente, con ensayos basados en células transfectadas con AQP4⁴². Sin embargo, este anticuerpo puede elevarse, en otras patologías autoinmunes, como la tiroiditis, LES y síndrome

Tabla 2. Características diferenciales entre NMO y EM^{20,22,49,50}

Criterio	NMO	EM
Edad promedio inicio	39	29
Género (mujer: hombre)	5:1	2:1
Curso secundariamente progresivo	Infrecuente	Común
RNM cerebral	Generalmente normal o en menor porcentaje con lesiones cerebrales, de tronco o diencefalo	Lesiones de sustancia blancaperiventriculares
RNM médula	Lesión mayor a 3 segmentos vertebrales	Lesión menor a 3 segmentos vertebrales
LCR	Pleocitosis importante con predominio polimorfonuclear	Pleocitosis moderada con predominio mononuclear
Bandas oligoclonales	15-30%	85%

de Sjögren, en el 10-40% de los casos⁴³. Con todo, un 10-25% de los pacientes diagnosticados con NMOSD son seronegativos para anti-AQP4^{2,43,44}, y de este grupo, una fracción menor resulta positivo para anticuerpos anti-MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) en suero. Esta última condición se asocia a NMOSD con características clínicas diferentes, como mayor afectación a hombres, fenotipo más restringido a nervio óptico que a médula espinal, lesiones medulares distribuidas en región lumbar baja, menor cantidad de ataques y mejor recuperación funcional tras los mismos y, probablemente, con una patogénesis subyacente distinta, la cual, a la fecha, no ha sido dilucidada^{45,46}.

Otros biomarcadores como los anticuerpos antinucleares, anticuerpo anti-DNA de doble hebra, anticuerpo anti-célula parietal gástrica, anticuerpo anti-tiroglobulina y factor reumatoideo, pueden elevarse concomitantemente hasta en el 40% de los casos de NMOSD, incluso sin manifestaciones de otra enfermedad autoinmune^{23,43,47}.

Los potenciales evocados también pueden ser útiles para detectar alteraciones no perceptibles por la clínica, siendo anormales en un 86% los somatosensoriales, en 83% los visuales y en 37% los acústicos de tronco cerebral⁴⁸.

Cabe destacar que el principal diagnóstico diferencial de la NMO es la EM. En la Tabla 2 se

establecen las características clínicas y de laboratorio, distintivas de cada entidad, para facilitar su diferenciación.

En el año 2015, un Panel Internacional de expertos publicó los criterios actuales para el diagnóstico de NMOSD, los cuales son expuestos en la Tabla 2. En ellos, se diferencia según el estado serológico de los pacientes; así, un paciente seropositivo para anti-AQP4, debe cumplir con al menos un criterio clínico esencial, mientras que un paciente seronegativo o con estado serológico no conocido, debe cumplir con dos de los seis criterios clínicos esenciales, los cuales pueden presentarse en un episodio agudo único o en múltiples ataques de la enfermedad¹.

Tratamiento

La terapia en NMO se sustenta en dos pilares fundamentales: mantener la enfermedad en remisión y tratar los eventos agudos^{51,52}.

Tratamiento de los ataques agudos

Se basa principalmente en el uso de corticosteroides intravenosos y/o plasmaféresis^{53,54}, los que deben ser utilizados agresiva y precozmente, de tal manera de reducir la incapacidad residual^{52,55}.

En cuanto al uso de corticosteroides, la metilprednisolona en dosis de 1 g/día por cinco días, seguido de disminución paulatina de prednisona oral, en un lapso de hasta un año⁵⁶⁻⁵⁸, ha demostrado tener efectos a nivel genómico como no genómico, provocando una reducción de la inflamación, apoptosis de leucocitos, supresión de la migración de polimorfonucleares y disminución de la permeabilidad capilar^{52,59}.

La plasmaféresis, en tanto, está recomendada como tratamiento de segunda línea frente al fracaso con el uso de corticoides en las crisis agudas^{60,61}. Se ha observado que luego de su aplicación, los anticuerpos anti-AQP4 tienden a elevarse rápidamente en el plasma, por lo que puede ser útil la combinación con un inmunosupresor para minimizar el efecto rebote^{56,62}.

Tratamiento en la fase de remisión

El régimen terapéutico combinado de prednisona más azatioprina, ha demostrado disminuir la tasa de recaídas^{63,64}. Azatioprina puede ser iniciada a una dosis de 50 mg/día y posteriormente ser incrementada, según tolerancia, a 2-3 mg/kg/día. Para compensar el lento mecanismo de acción de esta última, que puede tardar de tres a seis meses⁵², es necesario adicionar prednisona 1 mg/kg/día, disminuyendo gradualmente la dosis en un período prolongado de hasta un año. Una vez alcanzada la remisión, se puede continuar con la inmunosupresión en forma de monoterapia y a la menor dosis efectiva⁵⁷.

Otros inmunosupresores como micofenolato, ciclofosfamida, y mitoxantrona, han sido estudiados, obteniéndose resultados variables y limitados por ser estudios en series pequeñas⁵¹.

Por otra parte, Rituximab, un anticuerpo monoclonal selectivo contra linfocitos B CD20⁺, ha demostrado reducir la población linfocitaria en la sangre, con efecto mantenido por semanas, disminuyendo significativamente la frecuencia de recaídas y estabilizando o mejorando la discapacidad neurológica de los pacientes^{55,65,66}. Los esquemas de tratamiento, usados en la práctica clínica, incluyen la administración repetida de un único curso semanal de 375 mg/m², por cuatro semanas, o dos

cursos de 1.000 mg separados por dos semanas; esto cada 6 a 12 meses^{58,67}. Sin embargo, algunos pacientes no responden de forma favorable a la terapia, experimentando recaídas, posterior al inicio de Rituximab^{66,68}. Esto último, probablemente sea debido a un incremento transitorio de los títulos de anticuerpos anti-AQP4, lo cual ha sido observado hasta por dos semanas siguiendo la infusión inicial⁶⁹.

En un reciente estudio multicéntrico retrospectivo, con 90 pacientes con NMOSD, se comparó la tasa anual de recaídas y fracaso del tratamiento con tres drogas inmunosupresoras (azatioprina, micofenolato y rituximab), obteniéndose una reducción de la tasa de recaídas de 88,2% para Rituximab, 87,4% para micofenolato, y 72,1% para azatioprina, a pesar de su combinación con prednisona. Se observó, además, que, ante el fracaso terapéutico con alguno de estos tres fármacos, el cambio por cualquiera de los otros a menudo conducía a la remisión y estabilización de la NMO⁷⁰.

Nuevas terapias en NMOSD

En los últimos años, han surgido nuevos agentes terapéuticos promisorios, cuya efectividad ha sido comprobada en estudios experimentales preclínicos y clínicos. Tal es el caso de Aquaporumab, un anticuerpo monoclonal de alta afinidad por AQP4, no patogénico, y generado a partir de un anticuerpo NMO recombinante. Aquaporumab podría convertirse a futuro, en una herramienta terapéutica con potencial utilidad durante las exacerbaciones agudas de la enfermedad, y también como terapia de mantención, para reducir la frecuencia y severidad de los ataques⁷¹. Por otra parte, en un reciente estudio, se demostró la eficacia, en el tratamiento de NMOSD, de Eculizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, que neutraliza la proteína C5 del complemento. Este agente demostró ser bien tolerado, disminuir significativamente la frecuencia de ataques y estabilizar o mejorar la discapacidad neurológica en 14 pacientes con NMOSD recurrente⁷². Este estudio

tiene limitaciones de diseño, pues el tamaño de la muestra es pequeño y no tiene grupo control, sin embargo, los aparentes efectos beneficiosos de Eculizumab merecen investigación futura adicional en estudios randomizados controlados con un tamaño muestral mayor.

Pronóstico

En general, el pronóstico de los pacientes con NMO es desalentador. Dentro del primer año de enfermedad, más de la mitad de los pacientes tendrá recaídas y dentro de los primeros cinco años, más del 50% de los pacientes presentará ceguera, uni o bilateral debido a la neuritis óptica o estará incapacitado para caminar sin ayuda¹². Los efectos

y la discapacidad más severos se visualizan en los pacientes con recaídas, a diferencia de los pacientes con presentación monofásica⁷³.

Factores clínicos que predicen peor pronóstico en NMO, son la mayor edad de inicio, alta tasa de recidiva en el primer año, pobre recuperación después del primer ataque, mayor intensidad de la primera crisis y un elevado número de lesiones en tronco encéfalo⁷⁴.

Recalamos que la NMO es una enfermedad devastadora, que puede confundirse con EM, conduciendo a tratamientos que podrían agravar aún más el cuadro inicial. Requiere, por lo tanto, una cuidadosa historia clínica, conocimiento de las diversas formas de presentación y métodos de estudio, para instalar un tratamiento adecuado y lo más precoz posible.

Resumen

La Neuromielitis óptica (NMO) es reconocida hoy como un espectro amplio de trastornos autoinmunes del Sistema Nervioso Central (SNC), que causan lesiones desmielinizantes e inflamatorias, primariamente, en la médula espinal y nervios ópticos, pero también en otras regiones encefálicas como tronco cerebral, diencéfalo o áreas cerebrales específicas. Estos trastornos se agrupan bajo el término unificador “trastornos del espectro NMO”. Por muchos años se pensó que esta entidad patológica era una variante de la Esclerosis Múltiple (EM). Sin embargo, la evidencia actual muestra que existen características de presentación clínica, fisiopatología, laboratorio, neuroimágenes, y respuesta a tratamiento, que diferencian NMOSD de esta última. La mayoría de los pacientes con NMOSD son seropositivos para un autoanticuerpo dirigido contra AQP4 (AQP4-IgG), el principal canal de agua expresado en los astrocitos. Nuevos avances en investigación han permitido reconocer que AQP4-IgG es patogénico en NMOSD, probablemente por un mecanismo de citotoxicidad celular dependiente de complemento. Debido a la severidad de los ataques en NMOSD, y al alto riesgo de generar discapacidad neurológica, el tratamiento debería ser iniciado en cuanto se confirma el diagnóstico. Los ataques agudos de neuritis óptica o mielitis son tratados con altas dosis de corticosteroides intravenosos y plasmaféresis. La terapia de mantención, para evitar futuras recaídas, está basada en la administración de corticosteroides orales a bajas dosis y en drogas inmunosupresoras, aunque a la fecha se carece de ensayos clínicos controlados que confirmen la seguridad y eficacia de las drogas usadas actualmente.

Palabras clave: Neuromielitis óptica, aquaporina 4, mielitis transversa, neuritis óptica.

Referencias bibliográficas

1. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, *et al.* International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177-89.
2. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, *et al.* A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106-12.
3. Rash JE, Yasumura T, Hudson CS, Agre P, Nielsen S. Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11981-86.
4. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, *et al.* Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2012; 69: 239-45.
5. 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.
6. 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.
7. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805-15.
8. Sellner J, Boggild M, Clanet M, *et al.* EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1019-32.
9. Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 383-92.
10. El Otmani H, Rafai MA, Moutaouakil F, El Moutawakkil B, Boulaajaj FZ, Moudden M, *et al.* Devic's neuromyelitis optica in Morocco. A study of 9-cases. *Rev Neurol* 2005; 161: 1191-6.
11. O'Riordan J, Gallagher H, Thompson A, Howard R, Kingsley D, Thompson E, *et al.* Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 382-7.
12. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107-14.
13. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, *et al.* Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006; 59: 566-9.
14. Misu T, Fujihara K, Nakashima L, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; 65: 1479-82.
15. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-9.
16. Kim W, Park MS, Lee SH, *et al.* Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Mult Scler* 2010; 16: 1229-36.
17. Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D, *et al.* Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler* 2005; 76: 617-21.
18. Vernant JC, Cabre P, Smadja D, Merle H, Caubarrère I, Mikol J, *et al.* Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome. *Neurology* 1997; 48: 58-64.
19. Fardet L, Gènéreau T, Mikaeloff Y, Fontaine B, Seilhean D, Cabane J. Devic's neuromyelitis optica: study of nine cases. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 193-200.
20. Phuan P, Ratelade J, Rossi A, Tradtrantipand L, Verkman AS. Complement-dependent Cytotoxicity in Neuromyelitis Optica requires Aquaporin-4 Protein Assembly in Orthogonal Arrays. *J Biol Chem* 2012; 287: 13829-39.
21. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003; 60: 848-53.
22. Ratelade J, Bennett JL, Verkman AS. Evidence against Cellular Internalization in vivo of NMO-IgG, Aquaporin-4, and Excitatory Amino Acid Transporter 2 in Neuromyelitis Optica. *J Biol Chem* 2011; 286: 45156-64.
23. Iyer A, Elson L, Appleton R, Jacob A. A review of the current literature and a guide to the early

- diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity* 2014; 47: 154-61.
24. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler* 2012; 18: 5-10.
 25. Ali EN, Buckle GJ. Neuroimaging in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2008; 27: 203-19.
 26. Tashiro K, Ito K, Maruo Y. MR imaging of spinal cord in Devic disease. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 516-7.
 27. Huh SY, Min JH, Kim W, *et al.* The usefulness of brainMRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 2014; 20: 695-704.
 28. Bourre B, Zephir H, Ongagna JC, *et al.* Long-term followup of acute partial transverse myelitis. *Arch Neurol* 2012; 69: 357-62.
 29. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, *et al.* Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol* 2015; 72: 81-7.
 30. Lichter-Konecki U, Mangin JM, Gordish-Dressman H, Hoffman EP, Gallo V. Gene expression profiling of astrocytes from hyperammonemic mice reveals altered pathways for water and potassium homeostasis in vivo. *Glia* 2008; 56: 365-77.
 31. Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, *et al.* Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology* 2013; 80: 1330-37.
 32. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006; 63: 964-8.
 33. Nakamura M, Misu T, Fujihara K, *et al.* Occurrence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009; 15: 695-700.
 34. Pittock SJ. Neuromyelitis optica: a new perspective. *Semin Neurol* 2008; 28: 95-104.
 35. Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, Candeloro E, Tavazzi E, Piccolo G, *et al.* Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult Scler* 2004; 10: 2-4.
 36. Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology* 2010; 75: 208-16.
 37. Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, *et al.* Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1224-34.
 38. Misu T, Takano R, Fujihara K, Takahashi T, Sato S, Itoyama Y. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 575-7.
 39. Uzawa Akiyuki, Mori Masahiro, Sawai Setsu, Masuda Saeko, Muto Mayumi, Uchida Tomohiko, *et al.* Cerebrospinal fluid interleukin-6 and glial fibrillary acidic protein levels are increased during initial neuromyelitis optica attacks. *Clin Chim Acta* 2013; 421: 181-3.
 40. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: clinical syndrome and the NMO-IgG autoantibody marker. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 318: 343-56.
 41. Graber DJ, Levy M, Kerr D, Wade WF. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 22.
 42. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, *et al.* Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* 2012; 78: 665-71.
 43. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, *et al.* Neuromyelitis optica and non-organ specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008; 65: 78-83.
 44. Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, Tavolato B, Giometto B, Graus F. Spanish-Italian NMO Study Group. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO). Application in a series of suspected patients. *J Neurol* 2007; 254: 1233-7.
 45. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Deveney E, Craig J, *et al.* Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012; 79: 1273-77.
 46. Sato D, Callegaro D, Lana-Peixoto M, Waters PJ,

- De Haidar FM, Takahashi T, *et al.* Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014; 82: 1-8.
47. Correale J, Fiol M. Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica. *Neurology* 2004; 63: 2363-70.
 48. Cabrera-Gómez JA, Kurtzke JF, González-Quevedo A, *et al.* An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol* 2009; 256: 35-44.
 49. Wingerchuk DM. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Current Clinical Neurology* 2011; Part 2: 219-32.
 50. Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating Optic Neuromyelitis optic neuritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD001430. DOI: 10.1002/14651858.CD001430.pub3.
 51. Carroll W, Fujihara K. Neuromyelitis Optica. *Curr Treat Options Neurol* 2010; 12: 244-55.
 52. Sato D, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Fujihara K. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 59-66.
 53. Álvarez-Pinzón A. Neuromielitis óptica. Patología, diagnóstico y tratamiento en el siglo XXI. *Revista Salud Bosque* 2012; 2: 35-45.
 54. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, *et al.* Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; 13: 128-32.
 55. Bienia B, Balabanov R. Immunotherapy of Neuromyelitis Optica. *Autoimmune Dis.* 2013, Article ID 741490, 7 pages.
 56. Okamoto T, Ogawa M, Lin Y, Murata M, Miyake S, Yamamura T. Treatment of neuromyelitis optica: current debate. *Ther Adv Neurol Disord* 2008; 1: 43-52.
 57. Costanzi C, M. Matiello M, C. F. Lucchinetti CF, *et al.* Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis óptica. *Neurology* 2011; 77: 659-66.
 58. Jacob A, McKeon A, Nakashima I, Sato D, Elson L, Fujihara K, *et al.* Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 922-30.
 59. Sloka JS, Steffanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 425-32.
 60. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, *et al.* A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878-86.
 61. Bonnan M, Cabre P. Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Mult Scler Int* 2012; Article ID 787603, 9 pages.
 62. Cree B. Neuromyelitis optica: diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 427-33.
 63. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998; 51: 1219-20.
 64. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K, *et al.* Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler* 2007; 13: 968-74.
 65. Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, *et al.* Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008; 65: 1443-8.
 66. Kim SH, Huh SY, Lee SJ, Joung A, Kim HJ. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1110-7.
 67. Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis óptica. *Neurology* 2005; 64: 1270-2.
 68. Capobianco M, Malucchi S, di Sapio A, *et al.* Variable responses to rituximab treatment in neuromyelitis optica (Devic's disease). *Neurol Sci* 2007; 28: 209-11.
 69. Nakashima I, Takahashi T, Cree BA, *et al.* Transient increases in anti-aquaporin-4 antibody titers following rituximab treatment in neuromyelitis optica, in association with elevated serum BAFF levels. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 997-8.
 70. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of relapse and

- treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: Multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol* 2014; 71: 324-30.
71. Ratelade J, Verkman AS. Neuromyelitis optica: Aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44: 1519-30.
72. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, *et al.* Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 554-62.
73. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Handb Clin Neurol* 2014; 122: 581-99.
74. Uzawa A, Mori M, Kuwabara S. Neuromyelitis optica: concept, immunology and treatment. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 12-21.

Correspondencia:
Dra. Pilar Canales Fernández
Teléfono: 984995953
E-mail: d.p.canales@gmail.com