

MONOGRAFÍAS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Enfermedades desmielinizantes con afectación óptica y medular en la EM

MONOGRAFÍAS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE



Avalado por



Sociedad Española
de Neurología

ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES
CON AFECTACIÓN ÓPTICA Y MEDULAR EN EM

Las manifestaciones aquí recogidas no reflejan necesariamente la opinión sustentada por Bayer.

© *Copyright* 2014 de los autores. Monografía XVII



grupoacciónmédica

Ríos Rosas, 50, 2.º izda. 28003 Madrid
Telf.: 91 536 08 14 • Fax: 91 536 06 07 • Correo electrónico: publicaciones@accionmedica.com
Balcells, 21-25, bajos, oficina 1. 08024 Barcelona
SV: 61/05 - R - CM • ISSN: 1885-5520 • Depósito legal: M-1256-2013

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de producción, sin la autorización por escrito de los titulares del *copyright*.

[Consejo Editorial]

Dr. José Carlos Álvarez Cermeño
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Dr. Txomin Arbizu Urdiain
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Dr. Rafael Arroyo González
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Dr. Bonaventura Casanova Estruch
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Dr. Óscar Fernández y Fernández
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Dr. Guillermo Izquierdo Ayuso
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Dr. J. Antonio García Merino
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda (Madrid)

Dr. Xavier Montalbán Gairin
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEM-Cat)

Dr. José M.^a Prieto González
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)

Dr. Alfredo Rodríguez-Antigüedad
Hospital de Basurto. Bilbao

[Sumario]

Enfermedades desmielinizantes con afectación óptica y medular en la esclerosis múltiple

Neuromielitis óptica y espectro asociado

Autores: M. Sepúlveda, R. Höftberger, Y. Blanco, A. Saiz

Editores: J.C. Álvarez Cermeño, J.M. Prieto González 7

Diagnóstico de las enfermedades desmielinizantes con afectación opticoespinal

Autores: F.C. Pérez Miralles, C. Alcalá Vicente, I. Boscá Blasco

Editores: B. Casanova Estruch, G. Izquierdo Ayuso 39

Neuritis óptica y mielitis recurrente

Autora: C. Llarena González

Editores: R. Arroyo González, A. Rodríguez Antigüedad 65

{ Neuromielitis óptica y espectro asociado }

Autores: María Sepúlveda¹, Romana Höftberger^{1,2}

Yolanda Blanco¹, Albert Saiz¹

Editores: José Carlos Álvarez Cermeño³, José María Prieto González⁴

¹ Unidad de Neuroinmunología-Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona e Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona

² Institute of Neurology. Medical University of Vienna. Vienna (Austria)

³ Servicio de Neurología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

⁴ Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)

1/Evolución del concepto de neuromielitis óptica: de síndrome de Devic a espectro de neuromielitis óptica

2/Epidemiología

3/Características clínicas

4/Criterios diagnósticos para la neuromielitis óptica

5/Espectro de neuromielitis óptica

6/Historia natural

7/Características radiológicas

8/Características inmunológicas

9/Anatomía patológica

10/IgG-NMO/AQP4

11/Tratamiento

12/Conclusiones

Bibliografía

Resumen

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad grave, idiopática, inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central en la que las estructuras afectadas de forma predominante son el nervio óptico y la médula espinal. Aunque presenta una distribución mundial, su frecuencia es baja, y se distingue de la esclerosis múltiple en aspectos clínicos, radiológicos, inmunológicos y pronósticos. El descubrimiento de un marcador serológico altamente específico, los anticuerpos IgG-NMO/acuaporina 4, ha permitido ampliar el espectro clínico a formas limitadas de la enfermedad, así como a formas de presentación clínica que van más allá de la afectación del nervio óptico y de la médula. La NMO requiere de un reconocimiento diagnóstico precoz y de la instauración de un tratamiento modificador a largo plazo. Sin embargo, no se dispone de estudios controlados que hayan evaluado la eficacia de los diferentes tratamientos en la enfermedad, y muchas recomendaciones terapéuticas y diagnósticas únicamente reflejan las distintas opiniones de los expertos.

1 / Evolución del concepto de neuromielitis óptica: de síndrome de Devic a espectro de neuromielitis óptica

Eugene Devic y uno de sus estudiantes, Fernand Gault, describieron un síndrome caracterizado por la coexistencia de neuritis óptica (NO) y mielitis aguda; lo llamaron síndrome de *neuro-myelite optique* o *neurooptico-myelite*⁽¹⁾. En honor a estas primeras descripciones, el síndrome pasó a llamarse neuromielitis óptica (NMO) o enfermedad de Devic. Durante muchos años esta definición estándar de NMO se aplicó a los casos típicos en los que se producían a la vez o secuencialmente en pocas semanas mielitis transversa grave y NO con un curso monofásico.

Históricamente, mientras no se dispuso de información patológica de las lesiones, se creyó que la NMO podría tratarse de una forma “especial” de esclerosis múltiple (EM), la enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) más común y conocida. Se trataría de una forma especial, dada la casi exclusiva afectación de nervios ópticos y médula espinal y la práctica conservación del tejido parenquimatoso cerebral. Otro de los aspectos que hacían “especial” a la NMO era la mayor gravedad de los episodios neurológicos comparados con los que se daban en la EM. El que en ambas enfermedades pudieran afectarse tanto la médula espinal como el nervio óptico y el hecho de que ambas compartieran inflamación y desmielinización ayudó a perpetuar la idea de la NMO como una variante “agresiva” de la EM. Sin embargo, la incorporación de las técnicas de imagen al diagnóstico, especialmente la resonancia magnética (RM), el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la descripción clínica cada vez más frecuente de pacientes con NMO que presentaban diversos brotes de enfermedad espaciados en el tiempo (NMO recurrente) ayudaron a ir caracterizando la enfermedad como un trastorno distinto de la EM. Muchos de los pacientes con “enfermedad de Devic” presentaban lesiones medulares muy extensas asociadas a los brotes de mielitis aguda con una RM craneal anodina; además, el LCR mostraba pleocitosis, frecuentemente de predominio polimorfonuclear y no linfocítico. Estos hallazgos eran atípicos en una EM clásica. Otro factor destacado fue que la historia natural de los pacientes con NMO no tratados era significativamente peor que la de los pacientes afectos de EM. La mayoría de los pacientes con NMO presentaban una discapacidad residual ya desde los episodios iniciales, y ésta se iba acumulando con los brotes subsiguientes. No obstante, el reconocimiento explícito de que la NMO se trataba de una entidad diferente de la EM se produjo tras la identificación de un anticuerpo específico de la enfermedad, una inmunoglobulina de tipo G (IgG) dirigida contra un canal acuoso, la acuaporina 4 (AQP4) (IgG-NMO/AQP4).

La detección de dicho anticuerpo permitió ampliar el abanico de manifestaciones clínicas de la enfermedad más allá de la afectación del nervio óptico y de la médula, e identificar formas parciales de enfermedad con alto riesgo de convertirse en NMO definida.

Estos trastornos, caracterizados por la presencia de IgG-NMO/AQP4 pero sin criterios de NMO definida, colectivamente se han denominado NMO espectro. Dado que las diferentes formas clínicas están relacionadas con la afectación autoinmunitaria de los canales de AQP4, algunos expertos han acuñado el término “acuaporinopatías” para englobarlas y aquí el síndrome neuromedular sería una de las formas de presentación clínica (Figura 1).

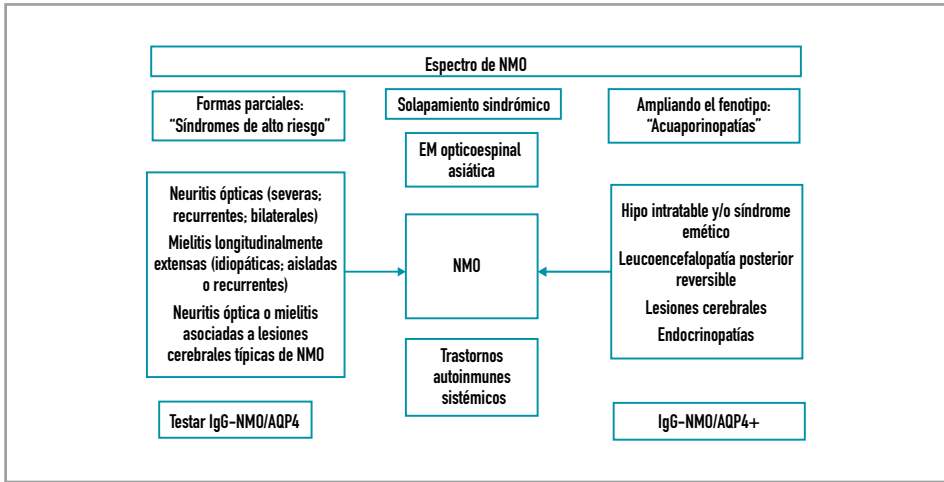


Figura 1. NMO espectro. AQP4: acuaporina 4; IgG-NMO: anticuerpo contra acuaporina 4; NMO: neuromielitis óptica. Fuente: adaptado de S. Vukusic⁽⁶³⁾.

2 / Epidemiología

La NMO es una enfermedad distribuida mundialmente y como tal han sido descritos casos en todos los continentes y razas. Pese a ello, disponemos de pocos estudios sobre su incidencia y prevalencia (Tabla 1). Aunque la mayoría de los casos descritos en la literatura afectan a población blanca caucásica, se considera una enfermedad rara en este grupo étnico^(2,3) en comparación con etnias no caucásicas, como las poblaciones afroamericana, latinoamericana o asiática⁽⁴⁻¹²⁾. En estudios con población afrobrasileña^(4,5) los casos de NMO llegaron a representar hasta el 15% de los trastornos autoinmunitarios desmielinizantes del SNC o hasta el 48% en otro estudio con población asiática⁽⁶⁾, mientras que un estudio con población italiana caucásica⁽⁷⁾ estimó que los casos de NMO representaban cerca del 1% de los mismos. Resultados de diferentes estudios poblacionales parecían refrendar esta tendencia: un estudio llevado a cabo en la población de las Indias Francesas y la Martinica (todo población afrocaribeña) encontró una prevalencia de NMO de 3,1/100.000 habitantes (IC 95%: 1,5-5,5), mientras que el realizado con población cubana multiétnica mostró una prevalencia de NMO de 0,52/100.000 habitantes (IC 95%: 0,39-0,67), con una incidencia de 0,053 por 100.000 habitantes-año^(8,9). Un estudio no poblacional en el Reino Unido (población blanca caucásica) también encontró una prevalencia de 0,44/100.000 habitantes y una incidencia anual de 0,05/100.000⁽¹⁰⁾. Sin embargo, recientemente un estudio en una cohorte de población blanca danesa⁽¹¹⁾ ha mostrado unas cifras de prevalencia de la enfermedad de 4,4/100.000 habitantes (IC 95%: 3,1-5,7) y de incidencia de 0,4/100.000 habitantes-año (IC 95%: 0,3-0,54), con lo que los autores sugieren que quizás la NMO no es tan infrecuente en la población blanca como se pensaba. En este sentido, un estudio sobre la prevalencia de la NMO

Tabla 1. Principales estudios y características epidemiológicas de los pacientes con neuromielitis óptica / espectro de neuromielitis óptica incluidos

Autores	Criterios diagn.	Pacientes (n)	Etnia	Ratio (M:H)	Edad de inicio, en años (media [rango])	Incidencia (I) Prevalencia (P)	Enfermedades autoinmunes asociadas (%)	Seroestatus Ac IgG-NMO
M.A. Mealy, 2012 ⁽¹⁰⁾	2006	186	48% blanca caucásica 37% afroamericana 15% otros no caucásicos	6,5:1	41,1 (3-81)	—	—	68,3%
N. Asgari, 2011 ⁽¹¹⁾	2006	42	99% blanca caucásica	2,8:1	35,6 (15-64)	I: 0,4/10 ⁵ hab./año P: 4,4/10 ⁵ hab.	—	62%
N. Collongues, 2010 ⁽⁹⁾	2006	125	87% blanca caucásica 13% no caucásica	3:1	34,5 (4-66)	—	10,4% (4 LES, 3 SS, 3 tiroiditis, 3 no específico)	54%
Y. Blanco, 2010 ⁽²⁾	2006	43	Población española	4,4:1	34 (14-68)	—	14% ANA (+)	65%
D.B. Bichueti, 2009 ⁽⁵⁾ + 2006	1999 + 2006	41	Población brasileña	2,4:1	32,6 (20-60)	—	34% ANA (+) 1 miastenia gravis, 2 SS	41%
J.A. Cabrera y P. Cabre, 2009 ⁽⁸⁾	1999 + 2006	96	Población afrocaribeña y cubana	11:1	29,5 (11-74)	P: Indias occidentales: 2,9/10 ⁵ hab. P: Cuba: 0,52/10 ⁵ hab.	7,3% (3 LES, 2 DM1, 1 SS, 1 tiroiditis)	32%
A. Ghezzi, 2004 ⁽⁷⁾	1999	46	Población italiana	4,1:1	40,1 (12-77)	—	10,8% ANA (+) 4 tiroiditis, 1 miastenia gravis	—

ANA: anticuerpos antinucleares; diagn.: diagnósticos; DM1: diabetes mellitus de tipo 1; IgG-NMO: anticuerpo contra acuaporina 4; LES: lupus eritematoso sistémico; M:H: mujer hombre; SS: síndrome de Sjögren

en el Sur de Florida⁽¹²⁾, con 5,32 millones de habitantes repartidos en tres grupos étnicos mayoritarios (39,3% hispanos, 21,3% afroamericanos y 39,1% blancos caucásicos), mostró una prevalencia de 0,99/100.000 habitantes entre los hispanos, y de 1,25 y 0,72 para los grupos afroamericanos y blancos, respectivamente. A pesar de que la prevalencia de NMO resultó mayor entre los hispanos y afroamericanos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas respecto al último grupo.

Las diferentes variaciones étnicas han sugerido que la presencia de determinados factores genéticos podría ser relevante. La mayoría de los casos de NMO son esporádicos, si bien existe descrito en la literatura algún caso familiar. Los pacientes con NMO familiar no presentan un pedigrí multigeneracional, por lo que el patrón de herencia que se ha sugerido sería complejo.

En un estudio con pacientes caucásicos que incluyó 22 pacientes con NMO (228 con EM y 225 controles sanos de origen español), se genotipificó el *locus* HLA-DRB1⁽¹³⁾. Tras combinar los resultados con los descritos en una población caucásica francesa (45 pacientes con NMO, 156 con EM y 310 controles sanos), se vio que, comparada con los controles sanos, la NMO se asociaba a una mayor frecuencia del alelo DRB1*03 (OR = 2,27; IC 95%: 1,44-3,58; $p < 0,0008$) y esto se relacionó con presentar IgG-NMO/AQP4 (OR = 2,74; IC 95%: 1,58-4,77; $p < 0,0008$); por el contrario, la EM se asociaba a una mayor frecuencia del alelo DRB1*15 (OR = 2,09; IC 95%: 1,62-2,68; $p < 0,0008$) y a una menor frecuencia del alelo DRB1*07 (OR = 0,58; IC 95%: 0,44-0,78; $p < 0,0008$). De forma similar, en otro estudio conducido en población afrocaribea⁽¹⁴⁾, los pacientes con NMO presentaron una mayor frecuencia de HLA-DRB1*03 (OR = 2,4; IC 95%: 1,31-4,28; $p = 0,045$) en comparación con los controles sanos. En otro estudio danés⁽¹⁵⁾ fue la frecuencia del alelo HLA-DQB1*0402 la que se vio aumentada en NMO ($p < 0,0027$); en el mismo, se vio que la frecuencia del alelo PD-1.3A (polimorfismo correspondiente a la muerte celular programada) era mayor en los pacientes con NMO y con EM que en los controles ($p < 0,028$), lo que sugiere una base genética para explicar la autoinmunidad de estas dos entidades. En otro estudio con población japonesa⁽⁶⁾, la expresión del alelo DPB1*0501 se asoció a un mayor riesgo de NMO. Con respecto a la población asiática, aunque es un tema debatido en la literatura científica, muchos casos de la denominada EM opticoespinal (llamada así para diferenciarla de la EM convencional o EM occidental) han pasado a considerarse casos de NMO, dada la similitud de las características neurorradiológicas, autoinmunitarias e inmunopatológicas entre las dos entidades.

Los diferentes artículos sobre NMO publicados describen un predominio femenino con ratios mujer:hombre que oscilan entre 2,4:1 y 11:1. En los infrecuentes casos de NMO monofásica (episodios simultáneos o separados por menos de 30 días de NO y mielitis sin recurrencias), los hombres y las mujeres parecen afectarse de forma similar, aunque en las formas recurrentes las mujeres están sobrerrepresentadas.

En cuanto a la edad de inicio, varía desde la infancia hasta la edad avanzada, con un pico de mayor incidencia alrededor de los 40 años de edad (mediana de aparición alrededor de los 35 años de edad). Esta cifra contrasta con la edad de aparición de la EM, en la cual el 70% de las primeras manifestaciones ocurren entre los 20 y los 40 años (la mediana se sitúa alrededor de los 30 años de edad). Al igual que en la EM, se ha asociado con el inicio de la enfermedad (primer ataque) y como desencadenante de brotes la infección vírica y la vacunación.

3 / Características clínicas

Los episodios índice de la NMO típica son la NO y la mielitis, y, a diferencia de la EM, enfermedad con la que con mayor frecuencia plantea un diagnóstico diferencial, el cerebro acostumbra a estar respetado, especialmente en las etapas más iniciales. La mielitis y la neuritis pueden ocurrir simultáneamente, aunque es más frecuente que lo hagan

en periodos de tiempo diferentes pero en sucesión muy cercana. No obstante, también puede suceder que el intervalo de tiempo entre la mielitis y la NO sea de años o décadas. El conocimiento de otros trastornos incluidos dentro del NMO espectro ha ampliado el abanico de manifestaciones clínicas más allá de estos dos eventos clásicos con otros síndromes que implican al cerebro y/o al eje neuroendocrino, en pacientes con IgG-NMO/AQP4 que pueden haber experimentado o no una NO y una mielitis. El reconocimiento de estas entidades clínicas es importante de cara a manejarlos y tratarlos en consecuencia.

Neuritis óptica

La NO en el seno de la NMO acostumbra a ser grave con una agudeza visual (AV) inferior a 20/200. Con frecuencia es bilateral, ya sea por afectación simultánea de ambos ojos o porque éstos se afectan de forma secuencial en un corto periodo de tiempo. En un estudio con 60 pacientes diagnosticados de NMO en un hospital de Río de Janeiro (Brasil)⁽¹⁶⁾, la AV fue grave hasta en el 78,3% de los pacientes. En otro estudio de 187 pacientes con NMO / NMO espectro procedentes de 3 hospitales norteamericanos⁽¹⁷⁾, hasta el 23,8% de las neuritis diagnosticadas fueron bilaterales y además se encontró que la NO era la forma de presentación inicial más frecuente entre los pacientes con NMO (independientemente de su seroestatus), a diferencia de los pacientes con NMO espectro, cuyo evento inicial más frecuente fue la mielitis.

Otros síntomas que pueden acompañar a la NO son dolor, discromatopsia y fosfenos inducidos por el movimiento, aunque éstos también pueden darse en la NO de la EM. Sin embargo, en la NMO, hasta en un 9% de los pacientes puede afectarse también el quiasma óptico, y ésta es una localización atípica en la EM. En un estudio de NMO recurrente realizado en población afrobrasileña⁽⁹⁾, un 63% de los pacientes sufrió ceguera en al menos un ojo tras un seguimiento prolongado (mediana de 8 años). En otra cohorte francesa⁽³⁾ el 22% de los pacientes sufrió una pérdida grave de la AV tras un primer episodio de NO.

La exploración oftalmoscópica puede ser normal o haber signos de NO con atrofia óptica y palidez, que típicamente es más pronunciada que en la EM. El examen de los campos visuales generalmente revela escotoma central, aunque son posibles una hemianopsia bitemporal, escotoma paracentral y déficits altitudinales. En estudios de NMO con tomografía de coherencia óptica (OCT) se ha descrito un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina mayor que en la EM, lo que indica un daño axonal más extenso; además, este adelgazamiento aparece más difusamente distribuido (los cuatro cuadrantes están adelgazados) y no focalizado en el haz maculopapilar. Algunas de las anomalías vasculares retinianas descritas en la NMO incluyen atenuación de la vascularización peripapilar y estrechamiento arteriolar focal, a veces asociado con obstrucción del lumen vascular⁽¹⁷⁾. Otro estudio con OCT encontró que un adelgazamiento de 41 µm de la capa de fibras nerviosas de la retina era un 100% específico de las NO asociadas a NMO o neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica (CRION, del inglés *chronic relapsing inflammatory optic neuropathy*) comparado con la EM, por lo que los autores acabaron proponiendo la OCT como herramienta adicional en el diagnóstico y como monitorización de la progresión de la enfermedad⁽¹⁸⁾.

Mielitis

La afectación medular suele ser como mielitis transversa por una lesión que se extiende a lo largo de 3 o más segmentos vertebrales contiguos (mielitis transversa longitudinalmente extensa, MTLE). Clínicamente acostumbra a tratarse de cuadros graves con paraparesia o tetraparesia, un nivel sensitivo simétrico y alteración esfinteriana (mielitis transversa completa). Esto sí supone una diferencia con la EM, en donde la afectación medular tiende a ser más leve y asimétrica (mielitis transversa parcial). En la cohorte francesa de 125 pacientes con NMO / NMO espectro⁽³⁾, el primer episodio de mielitis fue seguido de discapacidad grave (EDSS [*expanded disability status scale*] ≥ 4) en el 37,3% de los casos estudiados. La mielitis puede acompañarse de signo de Lhermitte (disestesias a nivel espinal o en extremidades causadas por la flexión del cuello) y dolor radicular o neuropático. Asimismo, en relación con las mielitis, se ha descrito la aparición de espasmos tónicos paroxísticos, que son espasmos musculares de los miembros y del tronco de entre 20 y 45 segundos de duración, repetitivos, estereotipados, dolorosos y con una frecuencia de aparición de entre 2 y 15 veces al día. En una serie de pacientes con NMO estudiados en Miami⁽¹⁹⁾, se describieron espasmos tónicos hasta en un 14% de los pacientes y ocurrieron en cualquier momento durante el curso de la NMO, incluso como síntomas de inicio. Estos espasmos se han relacionado con la desmielinización medular focal, si bien también se han descrito en pacientes con lesiones del pedúnculo cerebral contralateral, la cápsula interna, el tálamo y el núcleo subtalámico. Suelen resolverse con dosis bajas de terapia antiépiléptica (carbamazepina).

Afectación troncoencefálica y otras manifestaciones

La expansión de la lesión medular al bulbo puede causar fallo respiratorio neurogénico, lo que es una causa potencial de muerte (muy inusual en una EM)⁽¹⁾. La aparición de síndrome emético e hipo intratable en un paciente con lesión medular cervical nos debe hacer sospechar la extensión de la lesión al bulbo. En una cohorte de 47 pacientes japoneses diagnosticados de NMO⁽²⁰⁾ (criterios diagnósticos de 1999), hasta el 17% (8/47) sufrieron un síndrome emético e hipo incoercible, con presencia de lesión bulbar lineal que afectaba a las regiones periféricas al canal ependimario, presumiblemente el área postrema (centro del vómito) y el núcleo del tracto solitario en 6 de 8 pacientes. En la proximidad quedaría el núcleo ambiguo (núcleo respiratorio ventrolateral). En 5 de 8 pacientes que presentaron mielitis cervical simultáneamente, las lesiones bulbares estaban conectadas caudalmente con las lesiones cervicales medulares. La respuesta al tratamiento con metilprednisolona intravenosa (MPiv) apoya la naturaleza inflamatoria de dichas lesiones.

El hallazgo de pacientes con NMO que podían debutar con síndrome emético incoercible sugirió el área postrema como diana lesional en la NMO y amplió el espectro clínico fuera de la médula y del nervio óptico. En una revisión llevada a cabo en la Clínica Mayo⁽²¹⁾, hasta en un 12% de los pacientes con IgG-NMO/AQP4 la presentación inicial fue en forma de vómitos intratables, seguidos posteriormente de NO y de mielitis en 11 de los 12 pacientes (intervalo de 11 semanas de media). Los 4 pacientes de los

que se dispuso de imagen cerebral presentaron alteraciones en el bulbo. Esto llevó a los autores a sugerir que el área postrema podría servir como portal para la entrada de IgG circulantes en el interior del SNC, dado que los capilares de dicha localización son fenestrados (no presentan *tight endothelial junctions* a diferencia de otras regiones cerebrales) y, por tanto, sin la capacidad de limitar la difusión de moléculas desde la sangre.

Un análisis *post mortem*⁽²²⁾ detectó lesiones unilaterales o bilaterales que implicaban el área postrema y el suelo del IV ventrículo en 6 de los 15 pacientes estudiados. En todos los casos las lesiones se caracterizaron por ausencia de patología neuronal o axonal, preservación de la mielina, y ausencia o marcada reducción de la inmunoreactividad contra AQP4, con moderada presencia de infiltrado inflamatorio parenquimatoso linfocítico y activación microglial. Además, había depósito de complemento perivascular, en los astrocitos y en los macrófagos, y una reacción astrogliar prominente. Esto contrastó con el resto de lesiones cerebrales de la NMO, que coincidían con lugares de elevada expresión de AQP4.

Un estudio multicéntrico con 258 pacientes con NMO⁽²³⁾, de acuerdo a los criterios de 2006, detectó afectación troncocefálica en 81 de ellos (31,4%). Los signos más frecuentes fueron síndrome emético (33,1%), hipo (22,3%), alteración oculomotora (19,8%), pérdida auditiva (2,5%), paresia facial (2,5%), vértigo (1,7%) y neuralgia del trigémino (2,5%). Éstos fueron los síntomas de debut en 44 enfermos, y su prevalencia fue mayor entre los pacientes no caucásicos que en los caucásicos (36,6% *vs.* 26%; $p < 0,05$) y en los seropositivos que en los seronegativos (32,7% *vs.* 26%, aunque no se alcanzó la significación estadística).

Aproximadamente en el 15% de los pacientes con NMO hay otras manifestaciones más allá del nervio óptico, la médula y el tronco, e incluyen encefalopatía, disfunción hipotalámica y alteración cognitiva. En la Clínica Mayo se describieron 5 casos de mujeres con IgG-NMO/AQP4 que sufrieron un episodio de encefalopatía posterior reversible⁽²⁴⁾. Se han descrito amenorrea, galactorrea, diabetes insípida e hipotiroidismo asociados a anticuerpos, y se especula si esas endocrinopatías pueden ser de origen autoinmune o bien el resultado de una disfunción hipotalámica.

4 / Criterios diagnósticos para la neuromielitis óptica

A lo largo de los años se han propuesto diferentes criterios diagnósticos. Unos de los más ampliamente usados fueron los publicados por Weishenker en 1999⁽²⁵⁾. Incluían como requerimientos absolutos que un paciente experimentara ambos episodios, tanto de NO como de mielitis, pero además sin síntomas o signos que implicaran a otras estructuras del SNC. Con el fin de aumentar la especificidad del esquema diagnóstico se incluían criterios de apoyo mayores y menores, como las características de los ataques (NO bilateral, gravedad del ataque), las características de la RM cerebral y medular y el perfil del LCR (Tabla 2). Estos criterios presentaban ciertas limitaciones como, por ejemplo, que la afectación del SNC más allá de los nervios ópticos o de la médula espinal fuera incompatible con el diagnóstico. En 2006 se modificaron, asociando a la NO y la mielitis 2 de los

Tabla 2. Criterios diagnósticos de neuromielitis óptica

	Criterios absolutos	Criterios de apoyo mayores	Criterios de apoyo menores
Criterios de 1999	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neuritis óptica 2. Mielitis aguda 3. Ausencia de afectación clínica fuera de la médula y del nervio óptico 	<ol style="list-style-type: none"> 1. RM craneal negativa (normal o no cumple los criterios de Paty para EM) 2. RM medular con alteración de la señal en 3 segmentos consecutivos 3. Pleocitosis del LCR $> 50 \times 10^6$ leucocitos/L o $> 5 \times 10^6$ neutrófilos/L 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neuritis óptica bilateral 2. Neuritis óptica severa: con AV $< 20/200$ en al menos 1 ojo 3. Debilidad muscular en una o más extremidades, severa (MRC ≤ 2), relacionada con el brote
Diagnóstico	Se requiere la presencia de todos los criterios absolutos y 1 de los criterios mayores o 2 de los criterios menores		
	Criterios absolutos	Criterios de apoyo	
Criterios de 2006	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neuritis óptica 2. Mielitis aguda 	<ol style="list-style-type: none"> 1. RM medular con lesión extensa (≥ 3 segmentos consecutivos) 2. RM craneal inicial negativa (normal o no cumple criterios diagnósticos de EM) 3. Seropositividad para IgG-NMO 	
Diagnóstico	Se requiere la presencia de los criterios absolutos y 2 de los 3 criterios de apoyo		
	Criterios mayores		Criterios menores
Criterios de 2008 (NMSS)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neuritis óptica unilateral o bilateral 2. Mielitis transversa aguda con lesión extensa (≥ 3 segmentos vertebrales consecutivos) en la RM medular 3. No evidencia de sarcoidosis, vasculitis, lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren u otra explicación para el síndrome 		<ol style="list-style-type: none"> 1. RM craneal reciente negativa: normal o no cumple criterios de Barkhof para EM 2. IgG-NMO/anti-AQP4 positivos en suero o LCR
Diagnóstico	Se requiere la presencia de todos los criterios mayores y al menos 1 de los menores		

AQP4: acuaporina 4; EM: esclerosis múltiple; LCR: líquido cefalorraquídeo; MRC: escala del Medical Research Council para la valoración del balance muscular; NMSS: National Multiple Sclerosis Society; RM: resonancia magnética

siguientes 3 criterios de apoyo: RM craneal inicial normal o que no cumpliera criterios para EM, lesión medular que abarcara al menos 3 segmentos vertebrales contiguos y seropositividad para IgG-NMO/AQP4; con ello se alcanzaba una sensibilidad del 99% y una especificidad del 90%⁽²⁶⁾. Posteriormente, estos criterios y los previos de 1999 fueron aplicados en una serie de pacientes españoles e italianos con sospecha de NMO y NMO espectro⁽²⁷⁾ y comparados con los criterios de 1999. Los revisados resultaron estar asociados a una mayor especificidad (83,3% vs. 25%) y a un mayor valor predictivo positivo y negativo, aunque con una sensibilidad levemente menor (87,5 vs. 93,7%).

En 2008 se propusieron los criterios de la National Multiple Sclerosis Society Task Force (NMSS)⁽²⁸⁾ (Tabla 2). Tanto los criterios de 2006 como los de la NMSS requieren de la presencia de NO y de mielitis, pero las principales diferencias entre ambos es que los criterios NMSS requieren que la mielitis aguda se acompañe de una lesión espinal extensa en la RM, mientras que éste es un criterio de ayuda al diagnóstico en los de 2006. De acuerdo a estos criterios, formas parciales que podrían constituir formas de debut de NMO (mielitis transversa recurrente o NO recurrente con anticuerpos positivos) quedarían excluidas como NMO. Además, la NMO también resulta excluida si otras

enfermedades tales como la sarcoidosis o enfermedades del tejido conectivo (ETC) son clínicamente evidentes. Aunque no es el objetivo de ninguno de los dos estudios, los pacientes integrantes tanto de una cohorte danesa como de otra francesa de NMO / NMO espectro fueron evaluados por estos criterios además de por los de 2006, y en ambos estudios los autores concluyen que los criterios de la NMSS pueden resultar menos sensibles, especialmente con las formas iniciales de NMO.

5 / Espectro de neuromielitis óptica

Como ya se ha comentado anteriormente, la identificación de un autoanticuerpo en el suero de pacientes con NMO permitió, entre otras cosas, ampliar el espectro de manifestaciones clínicas diferentes del caso príncipes de afectación medular y del nervio óptico. Se halló IgG-NMO/AQP4 en diferentes patologías que, dado que no cumplían criterios diagnósticos de NMO definida, se integraron en el llamado NMO espectro y que incluía:

- Formas limitadas de NMO:
 - MTLE (al menos 3 cuerpos vertebrales afectados en la RM espinal) idiopáticas aisladas o recurrentes
 - NO recurrentes o simultáneamente bilaterales
- NO o mielitis extensas asociadas a trastornos autoinmunes sistémicos
- NO o mielitis asociadas a lesiones cerebrales características de NMO
- EM opticoespinal

Formas limitadas de neuromielitis óptica

Las formas limitadas (a nivel espacial) de NMO incluyen a las mielitis longitudinalmente extensas (MTLE), a las NO idiopáticas recurrentes y a las NO bilaterales con IgG-NMO/AQP4 positivos.

En un estudio prospectivo realizado por la Clínica Mayo en 2006⁽²⁹⁾, se investigó la presencia de estos anticuerpos en 29 pacientes con un primer episodio de mielitis extensa idiopática. De los 9 pacientes que resultaron positivos y que se siguieron durante al menos 1 año, el 55% presentó un segundo brote: 4 pacientes un nuevo episodio de mielitis transversa y 1 paciente un episodio de NO. Se concluyó que la seropositividad confería un mayor riesgo de brote y, por tanto, de conversión a NMO. En un estudio realizado por los mismos autores sobre 34 pacientes con dos o más episodios de NO y sin un diagnóstico de EM o NMO⁽³⁰⁾, un 25% fueron seropositivos; cuando se compararon con los seronegativos, los primeros presentaron un mayor déficit visual (al nadir y residual) y el 50% de ellos convirtió a NMO tras una media de 8,9 años de seguimiento. El resultado de este y otros estudios nos indica que pacientes seropositivos para IgG-NMO/AQP4 con NO y MTLE aisladas son enfermos con alto riesgo de conversión a NMO definida y, por tanto, han sido considerados como “síndromes de alto riesgo” (HRS, *high risk syndrome*).

Un estudio francés comparó las características clínicas y paraclínicas (laboratorio y RM) de 30 pacientes con HRS⁽³¹⁾ (18 MTLE y 12 NO recurrentes, todos IgG-NMO/AQP4 positivos) con las características de 125 pacientes con NMO definida (media de seguimiento de 4,8 años). Los HRS y las NMO presentaron características clínicas y paraclínicas muy similares, lo que apoya la hipótesis de que los HRS son formas monofocales de NMO.

Sin embargo, el riesgo de conversión a NMO es variable según las series, según las entidades, y sobre todo dependiendo de la duración del seguimiento. En un estudio prospectivo de 23 pacientes con MTLE idiopáticas en una cohorte española⁽³²⁾ que se siguieron durante al menos 3 años, 2 de los pacientes fueron IgG-NMO/AQP4 positivos y presentaron recurrencias en forma de mielitis; sin embargo, otros 4 pacientes seronegativos también presentaron mielitis recurrentes. A diferencia de la serie de la Clínica Mayo, ninguno de ellos convirtió a NMO clínicamente definida.

En la actualidad está en discusión si los pacientes seropositivos con clínica aislada⁽³³⁾ (esto es, sin convertir a NMO) o la presencia de hallazgos subclínicos que apunten a diseminación en espacio deberían incluirse entre los criterios diagnósticos.

Neuritis ópticas o mielitis extensas asociadas a trastornos autoinmunes sistémicos

Tanto la NMO como sus formas limitadas pueden ocurrir en asociación con otros trastornos autoinmunes órgano-específicos: hipotiroidismo, anemia perniciosa, colitis ulcerosa, colangitis esclerosante primaria y púrpura trombocitopénica idiopática. Entre los trastornos no órgano-específicos se encuentran el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren (SS), el síndrome antifosfolípido (SAF) y la sarcoidosis. La presencia de autoanticuerpos contra antígenos nucleares (ANA y ENA) es un hallazgo relativamente frecuente en los pacientes con NMO que no presentan clínica de trastorno autoinmunitario sistémico subyacente. Ahora bien, la inversa, la presencia de IgG-NMO/AQP4 en pacientes con trastornos sistémicos, es muy inusual. Algunos autores han especulado que la presencia de anticuerpos antinucleares resultaría un epifenómeno en el contexto de una autoinmunidad humoral alterada de base. En un estudio de la Clínica Mayo⁽³⁴⁾ se evaluó la presencia de autoanticuerpos en pacientes con NMO (n = 78) y MTLE (N = 75). Los más frecuentes fueron los ANA (43,8%), y los menos, los anti-Ro (SS-A) (15,7%). Ambos fueron más frecuentes en los pacientes IgG-NMO/AQP4 positivos que en los negativos (p = 0,001). Además, ningún paciente fue positivo para IgG-NMO/AQP4 entre los 49 controles con SS/LES sin mielitis o NO asociadas, por lo que los autores concluyeron que la presencia de NO o MTLE en síndromes autoinmunitarios sistémicos se debería considerar más como dos trastornos autoinmunes no excluyentes que como una complicación neurológica del propio trastorno sistémico.

Otro estudio más reciente analizó el suero de 109 pacientes neurológicos con una ETC establecida, una ETC posible o una vasculitis. Sólo se detectaron IgG-NMO/AQP4 en pacientes con ETC establecida y clínica de NMO espectro, pero no en pacientes con ETC establecida sin clínica de NMO. Además, los autores encontraron que la frecuencia de anticuerpos en pacientes con NMO y ETC no difería de la encontrada entre pacientes con NMO y sin ETC (78%). La asociación entre NMO seropositiva y

trastornos autoinmunitarios sistémicos sugiere que las dos condiciones pueden derivar de una predisposición autoinmunitaria general.

En cuanto a la neuritis óptica o mielitis asociadas a lesiones cerebrales características de neuromielitis óptica, se comentan en el apartado 7, “Características radiológicas”.

Esclerosis múltiple opticoespinal asiática

En los países occidentales, el diagnóstico de NMO requiere de NO y mielitis extensa. En las poblaciones asiáticas, la asociación de NO y mielitis con preservación del resto de áreas se clasifica como EM opticoespinal (OSMS por sus siglas en inglés) y se diferencia de la EM “convencional” por la ausencia de lesiones en el parénquima cerebral. En la última década, hay evidencia de que esta forma de EM opticoespinal en realidad comparte características clínicas, inmunológicas y radiológicas con la NMO, y se ha sugerido que posiblemente se trate de la misma entidad. En un estudio realizado con población japonesa⁽³⁵⁾, hasta el 63% de los pacientes diagnosticados de OSMS presentaron anticuerpos anti-AQP4 frente al 15% que presentaba una EM convencional. Sin embargo, este aspecto es un tema todavía debatido y algunos autores sugieren que la inmunopatogénesis de la OSMS es más heterogénea.

6 / Historia natural

Más del 80% de los pacientes con NMO tienen un curso recurrente; entre un 10% y un 20%, un curso monofásico, y sólo un 2%, una forma progresiva primaria o secundaria⁽³⁾. Los brotes suceden en intervalos impredecibles. Así, por ejemplo, en una de las series de la Clínica Mayo, hasta en un 60% de los pacientes el segundo brote ocurrió dentro del primer año tras el episodio inicial, y en el 90%, dentro de los 3 primeros años. En un estudio italiano, en el 9% de los pacientes el segundo brote sucedió después de pasados 5 años tras el episodio inicial, aunque hay reportados casos en los que este segundo evento ha sucedido décadas después. La tasa de brotes se ha establecido entre 0,7 y 1,3 eventos/año según la serie, y en un estudio con población francesa con NMO se observó una disminución del número de ataques tras los 2 primeros años. Aunque el intervalo de tiempo hasta el segundo brote es variable, en este estudio francés, dicho intervalo fue más corto si la topografía inicial era bifocal que en las monofocales. A diferencia de la EM, los ataques en la NMO son generalmente graves, y los pacientes sólo se recuperan en parte, por lo que acostumbran a ir acumulando discapacidad como consecuencia de los diferentes episodios neurológicos. Por ello, uno de los pilares del tratamiento de la enfermedad irá encaminado a la prevención de brotes, de manera que los pacientes puedan mantener una cierta estabilidad clínica. En el estudio francés⁽³⁾, la mediana de tiempo de los pacientes con NMO incluidos hasta alcanzar un EDSS de 4, 6 y 7 fue de 7, 10 y 21 años, respectivamente.

En el análisis univariado, un inicio más tardío, un intervalo más corto entre los 2 primeros ataques, un elevado número de ataques durante el primer año y el tipo de trata-

mientos recibidos fueron predictivos de una mayor discapacidad (menor tiempo hasta alcanzar un EDSS de 4, 6 y 7). El análisis multivariado no reveló ningún predictor de peor pronóstico, excepto que presentar un elevado número de lesiones cerebrales en el momento del diagnóstico se correlacionó con un peor pronóstico visual ($AV < 0,1$).

En un estudio realizado en población caribeña⁽⁹⁾, la presencia de IgG-NMO/AQP4 confirió un peor pronóstico funcional a los pacientes, especialmente entre los que eran afrocaribeños; sin embargo, estudios posteriores que incluían pacientes con NMO recurrente (y en su mayoría caucásicos) han mostrado que ni los seropositivos ni los seronegativos parecen presentar diferencias en cuanto al curso de la enfermedad.

La mortalidad oscila entre el 13% y el 50%⁽¹⁾, aunque en los últimos años la tendencia es hacia una menor mortalidad al manejar mejor la enfermedad (a expensas de aumentar la prevalencia). El fallo respiratorio neurogénico aparece como la causa más frecuente de muerte. En una cohorte de pacientes con NMO de la Clínica Mayo, hasta un tercio de las formas recurrentes experimentaron una mielitis grave que causó un fallo respiratorio y muerte⁽²³⁾. Algunos de los factores asociados a un periodo acortado de supervivencia fueron una frecuencia de brotes elevada durante el primer año y la falta de recuperación tras el primer episodio clínico⁽⁷⁾. Sin embargo, necesitarían confirmarse los factores pronósticos en estudios prospectivos independientes, dado que la mayoría de los estudios han incluido un número reducido de pacientes y muchos de ellos no han utilizado los criterios diagnósticos de 2006, con lo que no han tenido en cuenta el espectro ampliado de NMO.

7 / Características radiológicas

Desde el punto de vista radiológico, existen dos aspectos a destacar, recogidos en los criterios diagnósticos de 2006 y 2008:

1. La presencia de una mielitis extensa en la RM medular; y
2. Una RM cerebral que no cumpla criterios de EM.

Respecto al primer punto, la presencia de una lesión medular que se extienda sobre 3 o más segmentos vertebrales es el indicador más específico de NMO⁽²⁶⁾. Entre un 67% y un 97% de los pacientes con NMO presentan lesiones medulares extensas de inicio o durante el seguimiento. Los segmentos cervicales y dorsales son los más comúnmente afectados, con un 93% de las lesiones identificadas entre C2 y D8. En el caso de las lesiones cervicales altas, no es infrecuente su extensión a la parte inferior del bulbo. Durante la fase aguda, las lesiones suelen presentar márgenes irregulares, con predilección por la sustancia gris central; no es infrecuente que tengan un cierto carácter expansivo, lo que se ha asociado con presencia variable de edema. Tienden a ocupar la mayor parte de la sección transversa del segmento afecto (**Figura 2**) y es frecuente la captación difusa y heterogénea de contraste. En algunos casos graves se ha detectado cavitación desde la fase aguda⁽³⁶⁾. Estas características difieren de las presentadas por las mielitis que suceden en la EM, que acostumbran a ser cortas, asimétricas y a menudo posteriores. En las mielitis agudas de los pacientes con NMO, y muy al inicio, se ha descrito la presencia de “ojos de serpiente” u “ojos de búho” como hallazgo transitorio⁽³⁷⁾. Los “ojos de serpiente” constituyen un signo radiológico co-

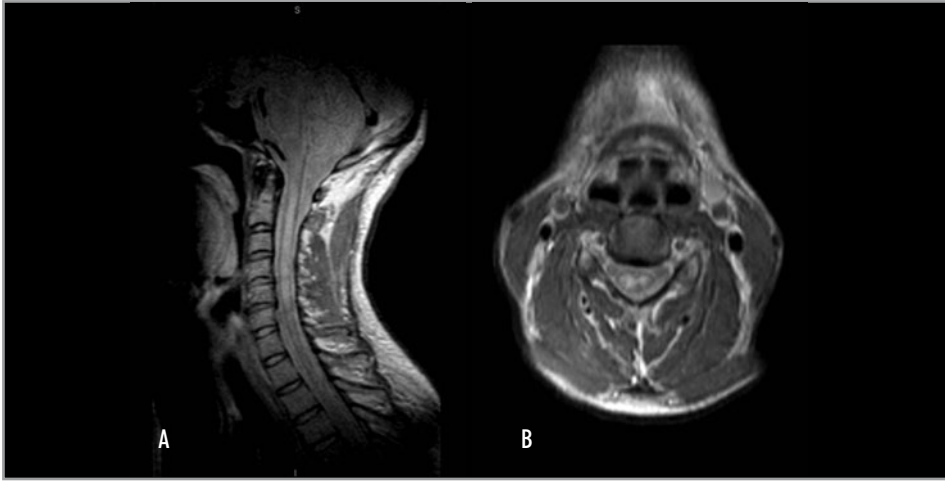


Figura 2. Imagen característica de lesión medular extensa en resonancia magnética (secuencias T2-DP). **A:** Corte sagital: lesión medular hiperintensa que se extiende desde C2 a C6. **B:** corte axial: hiperintensidad que abarca más del 50% de la sección transversal y con especial afectación de la sustancia gris medular.

mún en la isquemia aguda de la arteria espinal anterior y se observan como una hiperintensidad en secuencias T2 presente en los cuernos anteriores de la médula. Si bien la lesión medular extensa es la característica y la más frecuente, también pueden encontrarse lesiones medulares más cortas, ya sea de forma muy precoz en la fase aguda o bien durante el seguimiento. Otro aspecto a considerar es que durante la remisión o tras recibir tratamiento con altas dosis de esteroides, una lesión inicialmente extensa puede aparecer en múltiples placas más pequeñas (de menos de 3 segmentos). El comportamiento evolutivo de las lesiones es variable —abarca desde casos con resolución completa o prácticamente completa hasta diferentes grados de remisión parcial y atrofia medular—.

En los pacientes con NO, la RM orbitaria puede mostrar captación en uno o ambos nervios ópticos, que puede extenderse al quiasma. En un estudio reciente con pacientes daneses⁽¹¹⁾ diagnosticados de NMO, se apreció captación de gadolinio hasta en el 77% de las NO agudas. Respecto al segundo punto, entre un 75% y un 87% de los pacientes con NMO presentan una RM craneal inicialmente normal, si bien durante el curso de la enfermedad es esperable que desarrollen lesiones en la sustancia blanca cerebral, la mayoría inespecíficas y asintomáticas. Así, en un estudio realizado por la Clínica Mayo con 60 pacientes con una media de 6 años de seguimiento, hasta un 60% presentó lesiones cerebrales⁽³⁸⁾; de estas, el 90% resultaron inespecíficas, pero hasta un 10% cumplía criterios de Barkhof para diseminación espacial. En un estudio con población asiática china, la mayoría de las lesiones supratentoriales fueron puntiformes y de localización juxtacortical, subcortical o en la sustancia blanca profunda. En un estudio más reciente, realizado en una cohorte francesa de 125 pacientes con NMO, un 2,4% de los mismos presentaron RM craneal que cumplía criterios de EM⁽³⁾. La presencia de un número elevado de lesiones cerebrales en el momento del diagnóstico fue predictora de mala recuperación visual, aunque no se correlacionó con la actividad global de la enfermedad.

Es interesante que, en la serie de 60 pacientes de la Clínica Mayo, hasta el 8% de los pacientes con NMO tenían lesiones en el diencéfalo, en el tronco cerebral o lesiones parenquimatosas cerebrales amplias, todas ellas atípicas para EM. En un estudio posterior con 120 pacientes seropositivos, los mismos autores demostraron que la distribución de muchas de estas lesiones cerebrales correspondía a localizaciones de elevada expresión de AQP4⁽³⁹⁾: regiones periependimarias, adyacentes al sistema ventricular a cualquier nivel, pero especialmente alrededor del III ventrículo, en el acueducto de Silvio y en el tronco alrededor del IV ventrículo; la región periependimaria alrededor de los ventrículos laterales, incluyendo el fórnix; el hipotálamo; el infundíbulo; los pedúnculos cerebelosos y a nivel subpial en los hemisferios cerebelosos (en la vecindad del IV ventrículo). Estos hallazgos sugieren que la presencia de lesiones cerebrales sintomáticas no excluye el diagnóstico de NMO. Además, el patrón lesional cerebral antes descrito (que puede ser simétrico o no) se considera altamente sugestivo de NMO / NMO espectro. Al ampliarse el estudio de pacientes seropositivos, el perfil de anomalías radiológicas en los pacientes con NMO / NMO espectro también se ha expandido.

En un 18% de los pacientes japoneses con presencia de IgG-NMO/AQP4 y NMO espectro se vio afectación del cuerpo caloso (CC). Estas lesiones agudas del CC fueron clasificadas como amplias y edematosas en 3 de 4 pacientes y se describían en secuencias potenciadas en T2 con una hiperintensidad heterogénea (*marbled pattern*)⁽⁶⁾; este hallazgo contrasta con las lesiones calosas en la EM, donde son muy frecuentes, pero pequeñas, aisladas y no edematosas. Además, mientras que en la EM las lesiones del CC están orientadas de forma perpendicular a la superficie ventricular, en la NMO dichas lesiones aparecen lineales y siguen el eje mismo del CC. En las pacientes que presentaron leucoencefalopatía posterior reversible se identificaron hiperintensidades en T2 de forma primaria a nivel parenquimatoso frontal, parietooccipital y en las regiones cerebelosas.

En un estudio en 24 pacientes con NMO y 15 controles de los que se disponía de RM craneal y medular, se analizó por espectroscopía la presencia de los principales metabolitos (NAA, colina y mioinositol) tanto en la sustancia blanca de apariencia normal como en la sustancia gris de apariencia normal. Los resultados fueron normales y sin diferencias significativas en ambos grupos, por lo que los autores concluyeron que el análisis espectroscópico podría resultar útil en el diagnóstico diferencial con la EM, dado que en esta última los niveles de NAA están disminuidos y los de colina aumentados, aun en la sustancia blanca de apariencia normal⁽⁴⁰⁾.

8 / Características inmunológicas

Estudio del líquido cefalorraquídeo

La inflamación presente en el LCR durante los brotes de NMO, especialmente las mielitis graves, puede ser extrema, objetivando pleocitosis de entre 50 y 1.000 leucocitos por μL , con un predominio de polimorfonucleares así como hiperproteínoorraquia (de 100 a 500 mg/dL). Esto contrasta con la EM típica, donde el LCR es normal o muestra pleoci-

tosis linfocítica leve (menos de 25 leucocitos por μL). Estudios epidemiológicos recientes que han incluido más de 100 pacientes^(3,11) con NMO / NMO espectro han detectado la presencia de pleocitosis en un porcentaje situado entre el 23% y el 38% de los pacientes de los que se disponía información sobre el LCR, con predominio de polimorfonucleares hasta en un 9%. Los pacientes con MTLE son más proclives a exhibir pleocitosis que los pacientes con NO. Las bandas oligoclonales de IgG, presentes hasta en un 85% de los pacientes con EM, sólo se encuentran en el 10-30% de los casos de NMO.

Otros hallazgos descritos en el LCR de pacientes con NMO incluyen neurofilamentos (Nf) y sus subunidades proteicas (ligeras: NfL; pesadas: NfH), considerados como potenciales biomarcadores de daño axonal. En un estudio con población japonesa que incluyó 32 pacientes con NMO, 25 con EM y 18 con otros trastornos neurológicos no inflamatorios, se hallaron niveles aumentados de ambas subunidades en los pacientes con NMO⁽⁴¹⁾.

El hallazgo en el LCR de niveles sustancialmente altos de proteína ácida fibrilar y S100B (dos proteínas principalmente expresadas en los astrocitos) durante los ataques de NMO⁽⁴²⁾ se ha relacionado con el daño astrocítico y la actividad de la NMO.

Otra diferencia significativa entre los pacientes con NMO y EM son los niveles de citocinas/quimiocinas en el LCR. En el LCR y el suero de los pacientes con NMO se han encontrado niveles altos de citocinas proactivadoras de células B y de la producción de anticuerpos, como el BAFF (*B-cell activating factor*) y la interleucina (IL) 6. La ratio LCR / suero de IL-6 era marcadamente más elevada en los pacientes con NMO, lo que sugiere que en la NMO la IL-6 se producía principalmente en el SNC⁽⁴³⁾. Otro estudio reveló que la infusión de IL-6 en el espacio subaracnoideo espinal de ratas inducía debilidad progresiva, con inflamación en el SNC, degeneración axonal y pérdida de mielina. Estos hallazgos han apoyado la idea de que un bloqueante de la vía de la IL-6 como el tocilizumab (anticuerpo monoclonal anti-IL-6) podría ser un tratamiento prometedor de la NMO.

Autoanticuerpos séricos

Como ya se ha comentado en el apartado “Neuritis ópticas o mielitis extensas asociadas a trastornos autoinmunes sistémicos”, hasta un 50% de los pacientes con NMO pueden presentar uno o más autoanticuerpos séricos, como ANA y ENA, y sobre un 10-30% puede presentar uno o más trastornos sistémicos autoinmunes. Los pacientes que presentan criterios diagnósticos formales para enfermedades del tejido conectivo como LES o SS y presenten también síndrome clínico sugestivo de NMO / NMO espectro deben ser testados para IgG-NMO/AQP4. Aquellos que resulten seropositivos tendrán coexistencia de NMO y la ETC más que mielitis lúpica o mielopatía relacionada con un SS.

9 / Anatomía patológica

En 2002 se publicaron los resultados del estudio patológico de 82 lesiones correspondientes a 9 autopsias de pacientes con NMO confirmada clínicamente⁽⁴⁴⁾. Los hallazgos

patológicos encontrados fueron idénticos en los 9 pacientes. Las lesiones se caracterizaron por una extensa desmielinización en múltiples niveles de la médula espinal, asociada a cavitación, necrosis y daño axonal agudo (cuerpos esferoides), tanto en la sustancia blanca como en la gris. Además, destacaba una pronunciada pérdida de oligodendrocitos dentro de las lesiones. El infiltrado inflamatorio en las lesiones activas se caracterizó por un infiltrado macrofágico extenso asociado a un amplio número de granulocitos perivasculares y eosinófilos; sin embargo, la presencia de linfocitos T CD3 CD8+ fue minoritaria. Además, existía un marcado depósito perivascular de inmunoglobulinas (especialmente de IgM) y de complemento (C9neo) y una fibrosis vascular prominente con hialinización. Esta extensa activación del complemento observada en las lesiones sentó las bases para considerar que la inmunidad humoral desempeñaba un papel fundamental en la patogénesis de la NMO, a diferencia de lo observado en la EM.

10 / IgG-NMO/AQP4

La sospecha derivada de los hallazgos patológicos sobre el papel preponderante que podría jugar la inmunidad humoral en la NMO quedó demostrada cuando en 2004 Lennon *et al.* describieron un nuevo autoanticuerpo IgG en un grupo de pacientes con NMO⁽⁴⁵⁾. El patrón inmunohistoquímico característico que apreciaron en los cortes de cerebro de ratón fue la unión de este anticuerpo a nivel pial, subpial, espacios de Virchow-Robin y en la matriz extracelular de la microvasculatura penetrante en el parénquima cerebral. Esa distribución era consistente con la presencia de un antígeno que se debía de localizar en la barrera hematoencefálica (BHE). Poco después, se identificó el antígeno como el canal acuoso, AQP4⁽⁴⁶⁾. El anticuerpo contra AQP4 (IgG-NMO/AQP4) lo encontraron de forma exclusiva en los pacientes con NMO o NMO espectro pero no en los pacientes con EM. La sensibilidad y especificidad de este test inicial (mediante técnica de inmunofluorescencia sobre el tejido cerebral) fue del 73% y 91% para la NMO y del 58% y 100% para la OSMS, aunque estudios posteriores han demostrado que la sensibilidad es menor (*ver más adelante*). El patrón característico vasculocéntrico de depósito de inmunoglobulinas y complemento observado en los tejidos medulares de pacientes que fallecieron de NMO fue muy similar al patrón observado en tejido murino cuando se inmunorreacciona con el suero de pacientes con IgG-NMO/AQP4. Es infrecuente encontrar IgG-NMO restringido a LCR. Esta observación y la infrecuencia de bandas oligoclonales en el LCR sugieren que el IgG-NMO/AQP4 es sintetizado en los tejidos linfoides periféricos más que en el SNC. Aunque estas IgG pertenecen mayoritariamente al subtipo IgG₁, también han sido ocasionalmente detectados subtipos IgG₂, IgG₃ e IgG₄, la mayoría a título bajo, sin que hasta la fecha ningún estudio haya mostrado una correlación de los subtipos con la actividad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento o el pronóstico. Otro estudio demostró la presencia de anticuerpos anti-AQP4 de tipo IgM en casi el 10% de los pacientes con NMO (N = 42 NMO espectro / 66 controles)⁽⁴⁷⁾, aunque su análisis rutinario no parece estar justificado, dado que todos los pacientes IgM positivos también eran IgG positivos, y ninguno de los IgG negativos fueron positivos para IgM.

Acuaporina 4

Es un canal acuoso, bidireccional y es el más frecuente en el SNC. Regula el flujo de agua entre la sangre y el parénquima cerebral, y entre el cerebro y el LCR. Consta de 6 porciones transmembrana y 3 bucles extracelulares (A, C y E). Se expresa en dos isoformas: AQP4-M1 (323 aa, 34 KDa) y AQP4-M23 (301 aa, 32 KDa), debido a diferentes codones de inicio (la isoforma M23 es más corta)⁽⁴⁸⁾. El canal se encuentra expresado con una elevada densidad a lo largo de los podocitos de los astrocitos en ambas interfases, la glial-pial del espacio subaracnoideo y la glial-endotelial de las arterias y arteriolas del SNC. Por eso, la AQP4 se expresa en niveles elevados en las regiones perivasculares, periependimarias y subpiales, así como en el área postrema y el núcleo supraóptico. Se encuentra también a nivel de la médula espinal (sobre todo en la sustancia gris), el nervio óptico, el tronco del encéfalo, el hipotálamo y las regiones periventriculares. La AQP4 se coexpresa con el canal de potasio (Kir4.1) y también está colocalizada con el transportador de glutamato 1 (GLT-1). La polarización de ambos canales dentro de los podocitos y la elevada densidad de AQP4 son mediadas por la agrina, un proteoglicano dentro de la lámina basal que se une al α -dextróglicano, componente del complejo distrofina-dextróglicano. Este complejo ancla la AQP4 a la membrana plasmática vía α_1 -sintrofina. En ratones *knock-out* para la α -sintrofina (a-Syn *-/-*) ha sido reportada la presencia de edema en los podocitos⁽⁴⁸⁾.

Como otras acuaporinas, la AQP4 forma homotetrámeros con 4 poros permeables al agua por tetrámero. Dentro de la membrana plasmática, las dos isoformas se combinan para formar una proteína integral homotetramérica, pero mientras el subtipo M23 permite el ensamblaje en partículas ortogonales, la isoforma M1 no, o no tan claramente como lo hace la M23. Se ha sugerido que esta disposición conformacional (en inglés, *orthogonal arrays of particles* [OAP]) podría ser importante en cuanto que la región diana específica de los IgG-NMO/AQP4 se generaría sólo cuando la isoforma M23 se organiza en OAP⁽⁴²⁾. En este sentido, si bien las funciones que pueden desempeñar estas disposiciones son inciertas en condiciones fisiológicas, se ha visto que su estructura está alterada en estados patológicos. Además, se ha sugerido que el uso de la isoforma M23 en las técnicas de detección del anticuerpo mediante transfección celular (**Figura 3**) (*ver más adelante*) es más sensible para la detección de los anticuerpos que cuando se transfectan las células con la isoforma M1 en los ensayos con células (*cell-based assay*).

Patogenia

Es amplia la evidencia existente sobre el papel patogénico que estos anticuerpos ejercen en la enfermedad. Así, tenemos que:

- Los IgG-NMO/AQP4 alteran la integridad de la BHE⁽⁴⁹⁾. Experimentalmente se ha demostrado que la unión de estos anticuerpos a su antígeno inicia la endocitosis de AQP4 y su traslocación al endosoma con la subsiguiente probable degradación. Aunque se trata de un proceso reversible, se ha sugerido que es suficiente para alterar la expresión del patrón de polarización de AQP4 en la membrana plasmática y, como consecuencia funcional, aumentar la permeabilidad de la BHE.

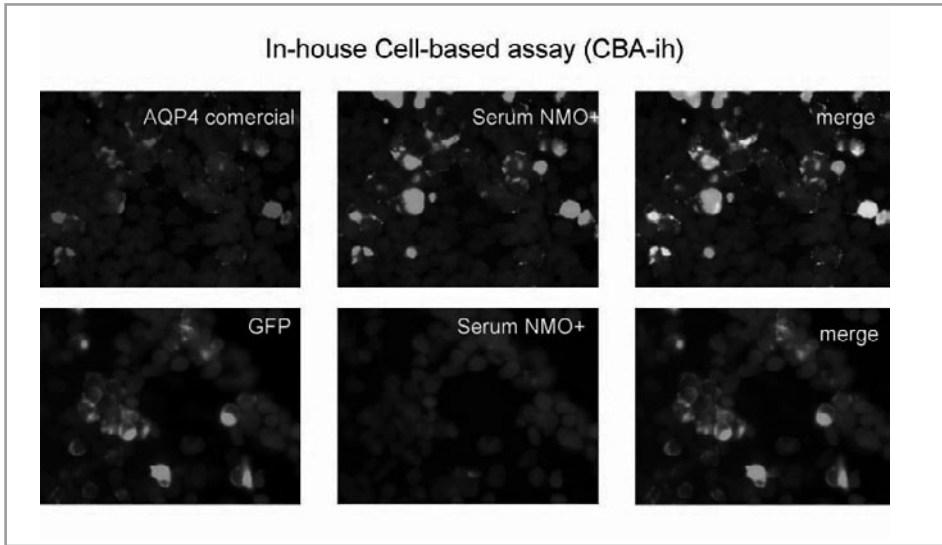


Figura 3. Análisis *in vivo* de células HEK transfectadas con la isoforma AQP4-M23 (mayor sensibilidad). AQP4: acuaporina 4; GFP (*glial fibrilar protein*): proteína fibrilar glial; NMO: neuromielitis óptica.

- Los IgG-NMO/AQP4 afectan a la homeostasis glutamatérgica⁽⁴²⁾. Los astrocitos cultivados en ratones deficientes para AQP4 exhiben niveles reducidos de transportador de GLT-1, junto con una capacidad de recaptación de GLT alterada. Esto es así porque la AQP4 forma un complejo macromolecular junto con el transportador de aminoácidos excitatorios Na-dependiente 2 (EAAT2: *Na⁺-dependent excitatory amino acid transporter 2*). Consistentemente, la pérdida de AQP4 en lesiones agudas de NMO se acompaña de una reducción de EAAT2. Así, la eliminación combinada de AQP4 y EAAT2 mediada por los anticuerpos IgG-NMO/AQP4 podría contribuir a la inmunopatología de la NMO, lo que aumentaría las concentraciones de GLT y resultaría en excitotoxicidad para las neuronas y especialmente para los oligodendrocitos, los cuales expresan receptores de GLT.

- Los IgG-NMO/AQP4 son capaces de inducir la muerte de astrocitos. Estudios *in vitro* han demostrado que los astrocitos fetales humanos coincubados con suero de pacientes con IgG-NMO/AQP4 eran necrosados por mecanismos de citotoxicidad dependiente de anticuerpo cuando los exponían a células NK⁽⁵⁰⁾. Se ha visto que la proteína ácida fibrilar glial, marcador astrocítico, se pierde en paralelo con la AQP4, mientras que las fibras mielinizadas parecen estar relativamente preservadas. Estos hechos parecen sugerir que la autoinmunidad asociada a NMO puede ir primariamente dirigida contra los astrocitos.

- Los IgG-NMO/AQP4 presentan un potencial directo citotóxico dado que pueden activar el complemento (se ha encontrado depósito de componentes del complemento C9neo o C3b en la superficie celular de las células transfectadas con AQP4) y este mecanismo incrementaría la permeabilidad del endotelio microvascular, promovería la infiltración por parte de las células inflamatorias y posiblemente inflingiría daño local a los podocitos de los astrocitos en regiones ricas en AQP4.

- Los IgG-NMO de los pacientes se ligan específicamente con un dominio extracelular de AQP4⁽⁴⁹⁾.

- Transferencia pasiva de IgG-NMO/AQP4⁽⁵¹⁾. El impacto patogénico del anticuerpo ha sido refrendado por los efectos de la IgG humana derivada de pacientes con NMO en modelos animales causando lesiones similares a las que se observan en la NMO.

Por último, el hecho de que los pacientes con brotes agudos de NMO respondan bien a las terapias que deplecionan el nivel sérico de anticuerpos (recambio plasmático [RP], rituximab [RTX]) apoya también el papel patogénico de los anticuerpos.

Técnicas de análisis

A día de hoy, existen publicadas más de 40 técnicas diferentes para la detección de los anticuerpos contra AQP4. Mientras algunos son test *in-house*, otros están disponibles comercialmente. La sensibilidad de estos test que usan diferentes técnicas inmunológicas varía ampliamente pero virtualmente todos confirman una elevada especificidad. Dependiendo del sustrato utilizado para el diagnóstico, los test se dividen en ensayos basados en tejidos (*tissue-based assays*, TBA), basados en células (*cell-based assays*, CBA) y basados en proteínas (*protein-based assays*, PBA). Las características, ventajas y limitaciones de cada técnica aparecen desglosadas en las **Tablas 3 y 4**. La sensibilidad para la NMO varía entre el 12,5% y el 100% (mediana: 62,25%). Estas diferencias no sólo son debidas a las distintas técnicas –los valores para análisis basados en tejido y proteínas fueron algo menores (61,8% y 56,5%) que los basados en células (69,4%)–, sino también al sesgo de selección, el bajo número de pacientes incluidos en algunos estudios, la variabilidad en los criterios diagnósticos utilizados, las características del grupo control y el estatus de tratamiento. En una revisión actual⁽⁴²⁾ se ha calculado que para el total de test de NMO publicados (10.483 en 49 estudios) la especificidad es del 96,48% para la NMO *versus* la EM, y del 98,22% *versus* todos los controles. En un estudio realizado con población española donde se analizaron 580 muestras de 518 pacientes con sospecha de NMO (detección mediante inmunohistoquímica en el tejido cerebral y posterior confirmación sobre células HEK [células de riñón embrionario humano] transfectadas), de 43 pacientes diagnosticados de NMO por los criterios de 2006, 28 (65%) fueron positivos⁽²⁾. La sensibilidad fue del 62,5% si se aplicaban estos criterios eliminando el resultado de IgG-NMO/AQP4, y del 57% aplicando los criterios de 1999, que tampoco incluyen los anticuerpos. No se detectaron falsos positivos. En un estudio reciente⁽⁵²⁾ en el que las mismas muestras fueron reanalizadas mediante una técnica de CBA con la isoforma M23, la sensibilidad mejoró pasando del 65% al 77%, y el mismo resultado se obtuvo cuando se analizaron por una nueva técnica de inmunohistoquímica mejorada (**Figura 4**).

De entre las diferentes técnicas, la inmunohistoquímica sobre tejido es la única que permite poder observar otros anticuerpos aparte de los anti-AQP4. Aunque la técnica ideal para la detección no está establecida, las técnicas de CBA son las que muestran mejores resultados. Así, se recomienda testar las muestras con al menos dos técnicas independientes, una de las cuales debe ser inmunohistoquímica. Se han descrito casos de detección de IgG-NMO/AQP4 en LCR pero no en suero, pero esto es infrecuente. Por tanto, dada la baja sensibilidad de algunas de las técnicas de detección, parece justificado repetir el análisis en los pacientes con un test inicial negativo.

Tabla 3. Técnicas de detección de antiacuaporina 4 basadas en secciones tisulares y líneas celulares transfectadas

Técnicas basadas en tejidos y células transfectadas	Sensibilidad y especificidad reportadas
Inmunohistoquímica	
<ul style="list-style-type: none"> • Sustrato: secciones tisulares de ratón, rata o mono • Hallazgos típicos: unión característica de IgG a la microvasculatura, a los espacios de Virchow-Robin y a la piamadre • Ventajas: evidencia cualitativa; son los únicos test que permiten la detección simultánea de otros anticuerpos (por ejemplo, reumatológicos o paraneoplásicos); amplia disponibilidad en aquellos laboratorios familiarizados con la inmunohistoquímica • Limitaciones: técnica observador-dependiente; semicuantitativa (títulos); sensibilidad más baja que los test recombinantes 	<p>S: 38-87% E: 90-100%</p>
Inmunocitoquímica	
<ul style="list-style-type: none"> • Sustrato: células embrionarias humanas de riñón (HEK293) u otras líneas transfectadas con la isoforma M1 y/o M23 de AQP4 • Hallazgos típicos: unión característica de IgG a las células transfectadas pero no a aquellas células no transfectadas • Ventajas: evidencia cualitativa; mayor sensibilidad que la inmunohistoquímica; uso de células no transfectadas como control para descartar uniones inespecíficas; técnica disponible ampliamente si se utilizan células congeladas ya preparadas; apropiada para análisis a gran escala • Limitaciones: técnica observador-dependiente (aunque en menor grado que la inmunohistoquímica); resultados semicuantitativos (títulos); no es posible detectar otros anticuerpos aparte de los anti-AQP4 (a menos que se combine con inmunohistoquímica) 	<p>S: 42-91% E: 94-100%</p>
Citometría de flujo	
<ul style="list-style-type: none"> • Sustrato: líneas celulares transfectadas con AQP4 • Hallazgos típicos: unión más intensa a las células transfectadas que a las no transfectadas • Ventajas: técnica observador-independiente; cuantitativa (unidades arbitrarias); uso de células control para corregir tinciones inespecíficas; adecuada para análisis a gran escala • Limitaciones: no presenta confirmación cualitativa; uso restringido al tratarse de una técnica sofisticada; no se ha realizado una comparación directa con otros test; no permite el análisis de otros anticuerpos aparte de los anti-AQP4 	<p>S: 88% E: no testada</p>

AQP4: acuaporina 4; E: especificidad; IgG: inmunoglobulina G; S: sensibilidad
Fuente: tomado de S. Jarius, B. Wildemann⁽⁴²⁾

Evidencia clínica del papel de los anticuerpos antiacuaporina 4

Como ya se ha comentado en anteriores apartados, la presencia de anticuerpos IgG-NMO/AQP4 parece ser predictiva de brote o de conversión a NMO definida. Ahora bien, es un tema debatido si los títulos se correlacionan con la actividad de la enfermedad o no. Un estudio longitudinal retrospectivo estudió los títulos de anti-AQP4 (con

Tabla 4. Técnicas de detección de antiacuaporina 4 basadas en lisados celulares o proteínas purificadas

Técnicas basadas en lisados celulares o proteínas purificadas	Sensibilidad y especificidad reportadas
Radioinmunoprecipitación	
<ul style="list-style-type: none"> • Sustrato: AQP4 humana marcada con ³⁵S-metionina • Hallazgos típicos: medida de la radioactividad como indicador de la unión del IgG-NMO a la AQP4 • Ventajas: técnica observador-independiente; cuantitativa; adecuada para análisis a gran escala • Limitaciones: no confirmación cualitativa; técnica sofisticada; no permite el análisis de otros anticuerpos concomitantes; la sensibilidad y especificidad del único ensayo publicado con esta técnica es inferior a la de otros test recombinantes 	<p>S: 57% E: 98,3%</p>
Fluoroinmunoprecipitación	
<ul style="list-style-type: none"> • Sustrato: AQP4 humana marcada con proteína verde fluorescente • Hallazgos típicos: la presencia de fluorescencia indica la cantidad de IgG-NMO del paciente ligada a la AQP4 • Ventajas: las mismas que las de la radioinmunoprecipitación • Limitaciones: las mismas que las de la radioinmunoprecipitación, pero con una mayor sensibilidad y especificidad (comparable a las de los ensayos basados en células); técnica larga y laboriosa 	<p>S: 78% E: 100%</p>
Western Blotting	
<ul style="list-style-type: none"> • Sustrato: isoforma M1 de AQP4 murina obtenida de un lisado celular o tisular • Ventajas: técnica fácil de usar y fácilmente disponible • Limitaciones: técnica observador-dependiente; no cuantitativa; se pueden dar resultados inespecíficos si el lisado celular o tisular se utiliza en vez de la proteína purificada; menor sensibilidad y especificidad que las de las técnicas basadas en células 	<p>S: 81% E: 97%</p>
ELISA	
<ul style="list-style-type: none"> • Sustrato: AQP4 murina purificada • Ventajas: técnica observador-independiente; cuantitativa; fácil de usar; permite análisis a gran escala • Limitaciones: en el único estudio publicado que compara la técnica inmunohistoquímica y la técnica ELISA aparecen discrepancias; técnica requiere un desarrollo más profundo 	<p>S: 67% E: 87%</p>

AQP4: acuaporina 4; E: especificidad; ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*): ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; IgG: inmunoglobulina G; IgG-NMO: anticuerpo contra acuaporina 4; S: sensibilidad
Fuente: tomado de S. Jarius, B. Wildemann⁽⁴²⁾

una media de 5 años de seguimiento) en 8 pacientes con NMO y 2 MTLE recurrentes y demostró la presencia de niveles séricos significativamente elevados durante el brote respecto de las remisiones⁽⁵¹⁾. Otros estudios han reportado una disminución de los anticuerpos en respuesta a diversas terapias inmunosupresoras. En pacientes tratados con RTX la reaparición de linfocitos B se asoció con un aumento de los valores de anticuerpo y un mayor riesgo de recaída. No obstante, en otro estudio los títulos no se redujeron significativamente tras la terapia e incluso en algunos pacientes se ha des-

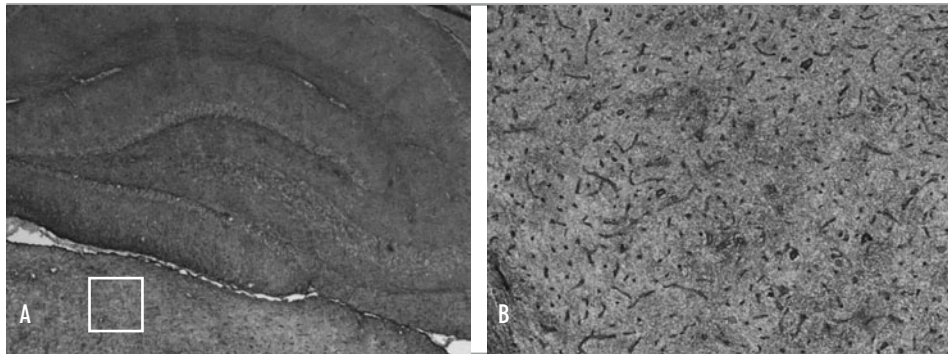


Figura 4. Inmunohistoquímica sobre sección de cerebro de rata no perfundido: se observa el patrón característico de IgG-NMO/AQP4 que marca el hipocampo y la presencia de vasos distribuidos por la sustancia blanca y gris. La zona recuadrada en A se amplía en B (visión a mayor aumento).

crita una elevación de los mismos en ausencia de actividad clínica. Así pues, aunque la medición seriada de IgG-NMO/AQP4 pueda facilitar en algunos casos la monitorización de la actividad de la enfermedad o la respuesta a tratamiento, el hecho de que los niveles puedan aumentar sin acompañarse de brotes en todos los casos sugiere que pueden estar involucrados otros factores como el daño de la BHE, el perfil de citocinas o la activación de linfocitos T.

Antiacuaporina 4 y formas parciales de neuromielitis óptica

La frecuencia de IgG-NMO/AQP4 publicada en pacientes con MTLE según las series varía entre el 0% y el 100%, con una mediana del 53,3%. En una revisión reciente consideran que, de un total de 731 casos de MTLE publicados, 333 son positivos (45,1%). En algunos estudios se ha publicado una mayor frecuencia en las formas con MTLE recurrente. En los pacientes con NO aislada, la presencia de IgG-NMO/AQP4 ha oscilado entre el 0% y el 75%, con una mediana del 20%. Igualmente, de 891 casos de NO publicados, 127 han resultado positivos (14,3%). Es importante conocer que hasta en el 1,1% de las mielitis no extensas también se han detectado anticuerpos IgG-NMO/AQP4.

Neuromielitis óptica recurrente *versus* monofásica

Diferentes estudios independientes han encontrado una mayor frecuencia de IgG-NMO/AQP4 en pacientes con formas recurrentes que en pacientes con NMO monofásica, lo que sugiere una diferente patogénesis en ambos grupos. En un estudio reciente⁽⁵³⁾, pacientes con formas recurrentes y formas monofásicas de NMO seguidos durante periodos de tiempo equiparables y con un intervalo de tiempo similar desde el evento hasta la obtención de la muestra presentaron un 74% de seropositividad en las formas recurrentes frente a un 0% en las monofásicas.

Neuromielitis óptica seronegativa

Se ha descrito que entre un 10% y un 46% de los pacientes con NMO son seronegativos, dependiendo de la técnica utilizada para su detección y de los criterios utilizados para el diagnóstico de la enfermedad. La negatividad frente a la anti-AQP4 puede ser el reflejo de una sensibilidad insuficiente de la técnica de detección disponible. Otra posibilidad es que en estos pacientes exista IgG-NMO/AQP4 a título tan bajo o con tan poca afinidad que no sea detectable con las técnicas actuales, o bien que presenten un nuevo anticuerpo no identificado⁽⁵⁴⁾. En este sentido, se ha empezado a describir la presencia de anticuerpos anti-MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*) en algún paciente IgG-NMO/AQP4 seronegativo⁽⁵⁵⁾.

Dos estudios recientes, uno en una cohorte francesa⁽⁵⁶⁾ y otro en una cohorte alemana⁽⁵⁷⁾, han centrado la atención en estos pacientes seronegativos. En el estudio francés encuentran que entre los pacientes seronegativos con NMO no existe preponderancia de sexo femenino, a diferencia de lo que sucede entre los seropositivos (ratio M/H: 1,2 *vs.* 9,8); predominan la raza caucásica y el desarrollo simultáneo de NO y mielitis (27% *vs.* 6%); y son menos frecuentes las secuelas graves en el seguimiento (12% *vs.* 54%). Es destacable que en este estudio francés los pacientes seronegativos presentaron NMO recurrente, a diferencia de otros estudios que habían sugerido que la seronegatividad se asociaba a cursos monofásicos (*ver apartado anterior*).

En el estudio alemán (175 pacientes, el 78,3% de ellos seropositivos), al igual que en el estudio anterior, la afectación simultánea del nervio óptico y la médula fue más frecuente en los seronegativos, y la gravedad de los ataques fue menor también entre éstos.

11 / Tratamiento

El hecho de que la NMO sea una enfermedad infrecuente, ligado a que su curso habitualmente es agresivo, ha limitado la realización de estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que evalúen la eficacia de las diferentes terapias. Por ello, las recomendaciones se basan principalmente en casos aislados y series retrospectivas, y hay muy pocos estudios prospectivos (grados III-IV de evidencia). No se dispone de un tratamiento curativo de la enfermedad, sino que el tratamiento existente va encaminado a conseguir la remisión de los síntomas asociados al ataque agudo y a evitar la aparición de nuevos brotes durante el mayor tiempo posible.

En revisiones recientes⁽⁵⁸⁾, se ha encontrado una eficacia terapéutica similar entre los pacientes seropositivos con NMO definida y los pacientes con NMO espectro, por lo que la indicación y la pauta de tratamiento de los pacientes con formas limitadas de NMO pero con anticuerpos IgG-NMO/AQP4 positivos debería ser la misma que para los pacientes con NMO típica. El tratamiento de las formas seronegativas genera más incertidumbre. No está claro si debe ser el mismo que el de los seropositivos y, en cualquier caso, antes de considerar el inicio de un tratamiento inmunosupresor, deberían descartarse procesos infecciosos, parainfecciosos y trastornos metabólicos y paraneoplásicos.

Tratamiento de los brotes agudos

- **Corticoides.** Son el tratamiento más frecuente de los brotes. Generalmente se administra MPiv a dosis elevadas (1 g diario durante 3-5 días). Esta recomendación está extraída de estudios con EM, dado que no se ha investigado la eficacia de los corticoides específicamente en la NMO. Generalmente más del 80% de los pacientes suelen responder a esta pauta y normalmente es bien tolerada. El bolo intravenoso (i.v.) suele ir seguido de una pauta descendente de corticoides orales.

- **RP.** Este procedimiento ha resultado efectivo en pacientes con síntomas agudos graves que no han respondido al tratamiento con corticoides. Llufriu *et al.*⁽⁵⁹⁾ realizaron RP en 4 pacientes con NMO con episodios graves de desmielinización que no respondieron a corticoides. Un paciente mejoró en el momento del alta, y el resto a los 6 meses. En otro estudio se comunicó una eficacia terapéutica del RP (mediana de 4 recambios tras un periodo de 1-2 semanas) en 6 pacientes seropositivos en los que también había fallado la terapia esteroidea. Tras el RP, 3 pacientes experimentaron mejoría funcional, mientras que 1 obtuvo sólo una mejoría leve y 2 no mejoraron. La eficacia del RP en los ataques graves de mielitis en formas de NMO espectro ha sido independiente de la presencia de anti-AQP4.

- **Inmunoglobulinas i.v.** También se han usado en formas refractarias a los corticoides, si bien su uso ha sido escaso.

Tratamiento preventivo

Dada la recuperación parcial de los brotes y la rápida acumulación de discapacidad en esta enfermedad, debería iniciarse una terapia preventiva a largo plazo una vez confirmado el diagnóstico de NMO. Esto también debería plantearse en pacientes seronegativos con un primer episodio y recuperación incompleta. Sin embargo, como los pacientes seronegativos pueden seguir un curso monofásico, puede estar justificada una disminución o una interrupción de la terapia inmunosupresora años después de la estabilidad clínica y tras un cuidadoso asesoramiento de los riesgos y beneficios (según las recomendaciones de los expertos). Los inmunomoduladores como el interferón beta o el acetato de glatirámico (terapia estándar en la EM) se han mostrado ineficaces, e incluso pueden agravar la enfermedad. La inmunosupresión general o específicamente dirigida contra los linfocitos B parece mejorar la historia natural de la enfermedad y reducir el número de brotes.

- **Azatioprina y/o corticoides.** El tratamiento con azatioprina (75-100 mg/día) en combinación con prednisolona oral (1 mg/kg/día) fue evaluado en una serie prospectiva de 7 pacientes con NMO. La combinación fue efectiva durante un periodo de tratamiento de 19 meses (mejoría sostenida del EDSS y ausencia de brotes). Durante el tratamiento con azatioprina son necesarias evaluaciones hematológicas seriadas. Además, la dosis puede ser reducida durante el curso. En pacientes con EM, los efectos adversos más frecuentes fueron problemas gastrointestinales y leucopenia (fueron acontecimientos adversos muy comunes, > 10%), mientras que la presencia de infecciones, alergia y otras alteraciones hematológicas fueron menos comunes (1-

10%). Generalmente los corticoides (1 mg/kg/día) son utilizados para alcanzar una inmunosupresión rápida hasta que la azatioprina empieza a ejercer sus efectos plenos (tras 3-6 meses). Algunos pacientes experimentan un empeoramiento clínico cuando la dosis de prednisona se reduce por debajo de los 5-15 mg/día. Siempre que se instaure un tratamiento a largo plazo con corticoides se debe recordar la necesidad de realizar profilaxis de la osteoporosis.

- **Micofenolato mofetilo (MMF).** En un estudio retrospectivo con 24 pacientes con NMO espectro, el tratamiento con MMF (mediana de dosis de 2 g, con un rango de entre 750 mg y 3 g) se asoció con una reducción de la frecuencia de brotes y una estabilización de la discapacidad. La eficacia terapéutica se alcanza más rápido que con la azatioprina, por lo que para los pacientes que no toleren o no respondan a azatioprina, o bien cuando se requiera un inicio rápido de los efectos terapéuticos, el MMF constituye una buena alternativa. Algunos paneles de expertos consideran que debería ser una terapia de primera línea en la NMO (opinión de expertos).

- **RTX.** Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que produce depleción de los linfocitos B que expresan dicho receptor en su membrana (las células pro-B y las células plasmáticas totalmente diferenciadas son CD20 negativas). Aunque en la mayoría de los casos publicados se ha utilizado como fármaco de segunda línea en pacientes no respondedores a otros tratamientos inmunosupresores, en un pequeño porcentaje de pacientes *naïve* se ha administrado como fármaco de primera línea. En un primer estudio abierto con 8 pacientes con NMO tratados con RTX, 6 de ellos se mantuvieron libres de recaídas durante una media de 12 meses de seguimiento⁽⁶⁰⁾. Desde este primer estudio, más de 100 pacientes con NMO / NMO espectro han recibido RTX, la mayoría de ellos incluidos en pequeñas series de casos retrospectivos y unos pocos en dos estudios prospectivos no controlados. Se han descrito dos regímenes de RTX en los diferentes estudios: 375 mg/m² semanales por 4 dosis o 1.000 mg administrados 2 semanas aparte. El número de infusiones ha sido variable, desde 1 única administración hasta un máximo de 5. En general, se han publicado buenos resultados, con una reducción de la frecuencia de los ataques y un aumento de la proporción de pacientes libres de recaídas⁽⁶¹⁾. La tasa de respuesta clínica ha sido similar entre los pacientes seropositivos y los seronegativos. Para prevenir las reacciones adversas asociadas a la infusión del fármaco se suele administrar previamente por vía i.v. lenta 1 g de paracetamol, 100 mg de prednisolona y 5 mg de dexclorfeniramina. La depleción incompleta de células B o bien su recuperación se ha asociado a un mayor riesgo de brote, por lo que la elevación de células CD19/20 positivas en suero se usa habitualmente como marcador indirecto para monitorizar cuando debe administrarse la siguiente dosis. La mayoría de los pacientes se mantiene con niveles bajos de células B durante 6 meses desde la dosis inicial, por lo que se ha considerado una pauta adecuada el retratamiento cada 6 meses.

El perfil de seguridad exhibido por el RTX en los diferentes estudios ha sido aceptable. Los efectos adversos más frecuentes, además de los relacionados con la infusión, han incluido fiebre, rubor, picor, síntomas gripales e infecciones (nasofaringitis, bronquitis e infecciones urinarias), la mayoría de intensidad leve a moderada y que suelen disminuir a partir de las primeras infusiones. Se han publicado 3 casos de muerte: 1 paciente falleció 9 meses después de recibir su última dosis debido a un brote grave, otro falleció a los 6 meses tras recibir la dosis de RTX debido a septicemia, y el último

a los 3 días de la segunda infusión, debido a fallo cardiaco. En otras patologías no neurológicas donde se ha utilizado RTX se han publicado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) pero a día de hoy no hay ningún caso de LMP en pacientes con NMO, si bien se necesitan más datos sobre la seguridad y eficacia de este tratamiento a largo plazo.

- **Inmunoglobulinas i.v.** Algunos casos y series de casos han mostrado el potencial beneficio de este tratamiento en pacientes que presentan alguna contraindicación para el resto de tratamientos o bien que no hayan respondido a los mismos. Un estudio abierto que incluyó 5 pacientes con NMO y 3 con mielitis extensa recurrente tratados con inmunoglobulina i.v. bimensualmente demostró un efecto positivo en la tasa de brotes (de 1,6 durante el año previo a 0,0006 en el seguimiento; $p = 0,01$) y en la EDSS (de 3,3 a 2,6; $p = 0,04$).

- **Ciclofosfamida.** Algunos casos publicados mostraron efectividad parcial de esta medicación a la hora de controlar los brotes en pacientes con NMO que además sufrían alguna ETC (LES y SS). Sin embargo, estudios más recientes en pacientes con NMO no han demostrado eficacia, por lo que la ciclofosfamida queda relegada al tratamiento de la NMO cuando fallan el resto de terapias o éstas no están disponibles. Los regímenes de tratamiento publicados para la ciclofosfamida i.v. varían entre 7 y 25 mg/kg cada mes durante un periodo variable de meses (generalmente, 6 meses). Se debe realizar prevención de cistitis hemorrágica, y debe ser tenida en cuenta la posibilidad de amenorrea y sepsis.

- **Mitoxantrona.** Se han publicado dos estudios observacionales que demuestran la eficacia de este fármaco con reducción de brotes en pacientes con NMO tras un seguimiento de 22 meses. La dosis i.v. administrada fue de 12 mg/m² de superficie corporal una vez al mes durante 3-6 meses, y se siguió de infusiones de 6-12 mg/m² cada 3 meses. La máxima dosis considerada fue de 100-120 mg/m² de superficie corporal. Sin embargo, los potenciales efectos adversos de la mitoxantrona (cardiotoxicidad, leucemia aguda y amenorrea), junto con el hecho de que se trata de una terapia de duración limitada, hacen que este fármaco quede relegado a pacientes que no respondan a las terapias inmunosupresoras anteriores.

- **Metrotexato.** El tratamiento combinado de metrotexato con prednisona resultó en estabilización clínica en una pequeña serie de pacientes con NMO. Sin embargo, existe muy poca experiencia publicada del uso de este fármaco en las formas adultas de NMO, por lo que su eficacia en el tratamiento de la NMO está por determinar.

- **Posibles terapias futuras:**

- *Eculizumab.* Es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la generación del factor del complemento C5a así como la formación del complejo de ataque de membrana. Su uso está aprobado para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna y actualmente hay en marcha un estudio de fase I/II en pacientes positivos para IgG-NMO/AQP4. El objetivo del estudio es prevenir las recaídas durante un seguimiento de al menos 12 meses.

- *Tocilizumab.* Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra el receptor de la IL-6 aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Recientemente se ha publicado mejoría clínica después de recibir tratamiento con tocilizumab en un paciente con NMO que no respondió a tratamiento con RTX⁽⁶²⁾.

12 / Conclusiones

Actualmente se sabe que la NMO, durante largo tiempo considerada una variante “agresiva” de la EM, constituye una entidad diferente desde el punto de vista inmunopatogénico, clínico y pronóstico. La detección de un marcador altamente específico, el anticuerpo IgG-NMO, y su antígeno, la AQP4, ha sido de vital importancia para avanzar en el conocimiento etiopatogénico, clínico y terapéutico de la enfermedad. Además, el conocimiento de estos anticuerpos ha permitido ampliar el espectro de presentación clínica de la enfermedad a formas limitadas o a localizaciones diferentes de la médula y del nervio óptico. A diferencia de lo que se creía anteriormente, en la NMO no es infrecuente la presencia de lesiones cerebrales, y su presencia no descarta el diagnóstico, si bien algunas de éstas exhiben un patrón de localización característico de la enfermedad. La azatioprina y el RTX constituyen terapias de primera línea para controlar la actividad de la enfermedad en pacientes seropositivos. Sin embargo, pese a lo mucho que se ha avanzado en la última década, todavía quedan cuestiones por dilucidar. Una de ellas la constituyen los pacientes con NMO seronegativos, cuyas características epidemiológicas y etiopatogénicas parecen diferir de los pacientes seropositivos. Por otro lado, son escasos los estudios que evalúen las terapias usadas en la enfermedad, y no existen ensayos controlados, así que muchas de las recomendaciones terapéuticas (y también diagnósticas) reflejan la opinión de expertos. En una enfermedad tan infrecuente, la realización de estudios epidemiológicos es una prioridad. El poder disponer de información clínica nos ayudará a profundizar en el conocimiento de la misma y a mejorar las técnicas para su diagnóstico y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. Review. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805-15.
- 2 Blanco Y, Hankiewicz K, Llufríu S, Sabater L, Graus F, Saiz A; Grupo Español de Neuromielitis Óptica. Espectro clínico asociado a anticuerpos contra acuaporina 4 (IgG-NMO). *Neurología* 2010; 25 (1): 5-12.
- 3 Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Blanc F, Ritteng C, et al. Neuromyelitis optica in France. A multicenter study of 125 patients. *Neurology* 2010; 74: 736-42.
- 4 Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, de Almeida AM, Oliveira S, Basilio De Oliveira CA, et al. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73 (4): 429-35.
- 5 Bichuetti DB, Oliveira EM, Souza NA, Rivero RL, Gabbai AA. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. *Mult Scler* 2009; 15: 613.
- 6 Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010; 17 (8): 1019-32.

- 7 Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al.; Italian Devic's Study Group (IDESG). Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol* 2004; 251: 47-52.
- 8 Cabrera-Gómez JA, Bonnan M, González-Quevedo A, Saiz-Hinarejos A, Marignier R, Olindo S, et al. Neuromyelitis optica positive antibodies confer a worse course in relapsing-neuromyelitis optica in Cuba and French West Indies. *Mult Scler* 2009; 15: 828-33.
- 9 Cabre P, González-Quevedo A, Bonnan M, Saiz A, Olindo S, Graus F, et al. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1162-4.
- 10 Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the United States. A multicenter analysis. *Arch Neurol* 2012, 69 (9): 1176-80.
- 11 Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology* 2011; 76: 1589-95.
- 12 Bedi G, Usmani N, Delgado S, et al. Prevalence and ethnic origin of patients with neuromyelitis optica in South Florida. 25th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Posters I: Diagnosis and differential diagnosis. *Multiple Sclerosis* 2009; 15: S31.
- 13 Blanco Y, Ercilla-González G, Llufriu S, Casanova-Estruch B, Magraner MJ, Ramió-Torrentá L, et al. HLA-DRB1 en pacientes caucásicos con neuromielitis óptica. *Rev Neurol* 2011; 53 (3): 146-52.
- 14 Deschamps R, Paturel L, Jeannin S, Chaussou N, Olindo S, Béra O, et al. Different HLA class II (DRB1 and DQB1) alleles determine either susceptibility or resistance to NMO and multiple sclerosis among the French Afro-Caribbean population. *Mult Scler* 2011; 17 (1): 24-31.
- 15 Asgari N, Nielsen C, Stenager E, Kyvik KO, Lillevang ST. HLA, PTPN22 and PD-1 associations as markers of autoimmunity I in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2012; 18 (1): 23-30.
- 16 Papais-Alvarenga RM, Carellos SC, Alvarenga MP, Holander C, Bichara RP, Thuler LC. Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol* 2008; 126 (1): 12-6.
- 17 Green AJ, Cree BA. Distinctive retinal nerve fibre layer and vascular changes in neuromyelitis optica following optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1002-5.
- 18 Bichueti DB, de Camargo AS, Falcão AB, Gonçalves FF, Tavares IM, de Oliveira EM. The retinal nerve fiber layer of patients with neuromyelitis optica and chronic relapsing optic neuritis is more severely damaged than patients with multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol* 2013; 33 (3): 220-4.
- 19 Usmani N, Bedi G, Lam BL, Sheremata WA. Association between paroxysmal Tonic Spasms and Neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2012; 69 (1): 121-4.
- 20 Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; 65: 1479-82.
- 21 Apiwatanakul M, Popescu BF, Matiello M, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Lennon VA, et al. Intractable Vomiting as the Initial Presentation of Neuromyelitis Optica. *Ann Neurol* 2010; 68: 757-61.
- 22 Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, Howe CL, Weigand SD, Cabrera-Gómez JA, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions. Nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology* 2011; 76: 1229-37.
- 23 Kremer L, Mealy M, Jacob A, Nakashima I, Cabre P, Bigi S, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler* 2013 Oct 7. [Epub ahead of print]
- 24 Magaña SM, Matiello M, Pittock SJ, McKeon A, Lennon VA, Rabinstein AA, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2009; 72: 712-7.
- 25 Wingerchuk DM. Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. *Neurologist* 2007; 13: 2-11.

- 26 Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-9.
- 27 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 (9): 1233-7.
- 28 Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14 (9): 1157-74.
- 29 Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006; 59: 566-9.
- 30 Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008; 70: 2197-200.
- 31 Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Blanc F, Vukusic S, Outteryck O, et al. High-risk syndrome for neuromyelitis optica: a descriptive and comparative study. *Mult Scler* 2011; 17 (6): 720-4.
- 32 Sepúlveda M, Blanco Y, Rovira A, Rio J, Mendibe M, Llufríu S, et al. Analysis of prognostic factors associated with longitudinally extensive transverse myelitis. *Mult Scler* 2013; 19 (6): 742-8.
- 33 Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, Misu T, Waters P, Kuroda H, et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology* 2013; 80: 2210-6.
- 34 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 (1): 78-83.
- 35 Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, Misu T, Narikawa K, Nakamura M, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1073-5.
- 36 Cassinotto C, Deramond H, Olindo S, Aveillan M, Smadja D, Cabre P. MRI of the spinal Cord in neuromyelitis óptica and recurrent longitudinal extensive myelitis. *J Neuroradiol* 2009; 36 (4): 199-205.
- 37 Krampla W, Aboul-Enein F, Jecel J, Lang W, Fertl E, Hruby W, Kristoferitsch W. Spinal cord lesions in patients with neuromyelitis optica: a retrospective long-term MRI follow-up study. *Eur Radiol* 2009; 19: 2535-43.
- 38 Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006; 63: 390-6.
- 39 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.
- 40 de Seze J, Blanc F, Kremer S, Collongues N, Fleury M, Marcel C, Namer IJ. Magnetic resonance spectroscopy evaluation in patients with neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 409e411.
- 41 Wang H, Wang C, Qiu W, Lu Z, Hu X, Wang K. Cerebrospinal fluid light and heavy neurofilaments in neuromyelitis optica. *Neurochemistry International* 2013; 63: 805-8.
- 42 Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenic relevance. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 383-92.
- 43 Uzawa A, Mori M, Kuwabara S. Neuromyelitis optica: concept, immunology and treatment. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 12-21.
- 44 Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002; 125: 1450-61.
- 45 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.

- 46 Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202 (4): 473-7.
- 47 Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, Wildemann B, Wandinger KP. Immunoglobulin M antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48 (5): 659-63.
- 48 Jarius S, Paul F, Franciotta D, Waters P, Zipp F, Hohlfeld R, et al. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4 (4): 202-14.
- 49 Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Roemer SF, Fryer JP, Kryzer TJ, Lennon VA. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007; 69: 2221-31.
- 50 Vincent T, Saikali P, Cayrol R, Roth AD, Bar-Or A, Prat A, Antel JP. Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on blood-brain barrier permeability and granulocyte recruitment. *J Immunol* 2008; 181 (8): 5730-7.
- 51 Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol* 2013; 23: 661-83.
- 52 Höftberger R, Sabater L, Marignier R, Aboul-Enein F, Bernard-Valnet R, Rauschka H, et al. An optimized immunohistochemistry technique improves NMO-IgG detection: study comparison with cell-based assays. *PLoS ONE* 2013; 8 (11): e79083.
- 53 Ketelslegers IA, Modderman PW, Vennegoor A, Killestein J, Hamann D, Hintzen RQ. Antibodies against aquaporin-4 in neuromyelitis optica: distinction between recurrent and monophasic patients. *Mult Scler* 2011; 17 (12): 1527-30.
- 54 Fujihara K, Leite MI. Seronegative NMO: A sensitive AQP4 antibody test clarifies clinical features and next challenges. *Neurology* 2013; 80: 2176-7.
- 55 Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012; 79: 1273-7.
- 56 Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudon P, Collongues N, Papeix C, Zéphir H, et al.; NOMADMUS Study Group. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology* 2013; 80: 2194-200.
- 57 Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 14.
- 58 Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al.; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). 59. *J Neurol* 2013. DOI 10.1007/s00415-013-7169-7.
- 59 Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Río J, Vallès M, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009; 73 (12): 949-53.
- 60 Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; 64: 1270-2.
- 61 Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, Usmani N, Lam BL, Sheremata WA. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2011; 17 (10): 1225-30.
- 62 Kieseier BC, Stüve O, Dehmel T, Goebels N, Leussink VI, Mausberg AK, et al. Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses. *JAMA Neurol* 2013; 70 (3): 390-3.
- 63 Vukusic S. Shifting phenotype and “NMO-spectrum disorders”. 5th Joint Triennial Congress of the European and American Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS and ACTRIMS). Platform presentation. Amsterdam; 2011.

{ Diagnóstico de las enfermedades desmielinizantes con afectación opticoespinal }

Autores: Francisco Carlos Pérez Miralles¹,
Carmen Alcalá Vicente¹, Isabel Boscá Blasco¹

Editores: Bonaventura Casanova Estruch¹,
Guillermo Izquierdo Ayuso²

¹ Unidad de Esclerosis Múltiple. CSUR (Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud).
Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

² Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

1/Introducción histórica

2/Diferencias inmunopatogénicas entre las enfermedades desmielinizantes que pueden cursar con afectación opticoespinal

3/Diagnóstico diferencial clínico de las formas opticoespinales de afectación desmielinizante

4/Conclusiones

Bibliografía

Resumen

La relación entre la esclerosis múltiple (EM) y la neuromielitis óptica (NMO) dentro del global de enfermedades desmielinizantes ha estado y está sujeta al debate sobre si la última es variante de la primera o bien una entidad completamente distinta. En 1999 se establecieron unos criterios diagnósticos nuevos de NMO que la distinguen de la EM clásica.

A su vez, en los países asiáticos se describió una forma de afectación de EM puramente opticoespinal (EMOE), con una semejanza con la NMO descrita en los países occidentales. El espectro clínico de la NMO engloba además los síndromes limitados a una de las características clínicas definitorias de la NMO. La EMOE fue incluida inicialmente dentro de este espectro, pero actualmente se considera que la EMOE puede ser la misma entidad que la NMO, al menos en gran parte. Si ambas entidades son lo mismo o si son formas de superposición dentro de un mismo concepto fisiopatológico es uno de los temas de los que se ocupará este capítulo.

No obstante, aunque algunas de las manifestaciones clínicas de la NMO y la EM pueden sobreponerse, es posible distinguir las por una combinación de hallazgos clínicos, serológicos y patológicos, que se expondrán en el apartado 3, “Diagnóstico diferencial clínico de las formas opticoespinales de afectación desmielinizante”.

1 / Introducción histórica

En 1868, Jean-Martin Charcot realizó una exquisita descripción de las lesiones de la sustancia blanca en la autopsia de una paciente suya que había desarrollado un cuadro crónico recidivante de temblor y disartría, definiendo clínica y anatomopatológicamente la esclerosis en placas, más tarde llamada esclerosis múltiple (EM). Tanto esta descripción como la primera, realizada en 1835 por Jean Cruveilhier en su *Anatomie pathologique du corps humain*, destacan la afectación multifocal de la enfermedad, dentro de la cual se incluye la afectación de la médula espinal⁽¹⁾.

En 1870, Sir Thomas Clifford Allbutt realizó la primera descripción de un paciente con afectación medular y óptica concomitante en su lectura *On the ophthalmoscopic signs of spinal disease*, publicado en *The Lancet*; pero hasta 1894 no aparece la primera descripción completa del síndrome de afectación opticoespinal, de la mano de Fernand Gault, con la dirección de Eugene Devic. Gault, en base a una descripción clínica realizada por su maestro Devic de un paciente que cursó de forma monofásica con una neuritis óptica y una mielitis transversa, revisó 16 casos, de los que varios cursaron de forma recurrente, dedicando a esta descripción clínica su tesis doctoral. Se definió así la llamada neuromielitis óptica (NMO) o enfermedad de Devic⁽²⁾.

La relación entre ambas entidades (EM y NMO) ha estado y está sujeta al debate sobre si la última es variante de la primera o bien una entidad completamente distinta⁽³⁾. A día de hoy, aún en muchos manuales de neurología general, la NMO se engloba dentro de las “variantes de EM”, y es considerada como una forma agresiva y normalmente monofásica de la EM⁽⁴⁻⁶⁾.

Variante opticoespinal asiática de esclerosis múltiple

El desarrollo y la occidentalización de la medicina en Asia, en especial en Japón, llevó a un rico desarrollo de la neurología clínica y, con ella, a las primeras descripciones de la variante opticoespinal de EM (EMOE). Anteriormente a 1960, la EM fue descrita como muy infrecuente en los países asiáticos, con cifras de prevalencia de EM en Japón entre 1,6 y 1,8 por 100.000 habitantes, mucho menor que la descrita en los países occidentales en esa época⁽⁷⁾. En 1958, Okinawa y colaboradores describieron una serie de 270 pacientes con enfermedad desmielinizante: el 65% de ellos con NMO, el 25% con EM clásica y el 2% con enfermedad de Schilder, siendo el resto inclasificable⁽⁸⁾. Entre los descritos como NMO, los autores encontraron que el 48% de ellos cursaban de forma recurrente a pesar de tener características clínicas propias de la NMO. Dado que en Japón y el resto de países asiáticos la NMO se consideraba como una enfermedad monofásica con afectación bilateral de nervios ópticos y mielitis transversa según la descripción original de Devic, se describió a estos pacientes como formas intermedias entre EM y NMO. De igual forma, se hicieron estudios comparativos entre pacientes con EM japoneses y de otros países asiáticos, y pacientes con EM occidentales. Dichos estudios consistentemente mostraron que las proporciones de casos con neuritis ópticas graves y mielitis

transversas eran mucho mayores en los pacientes asiáticos que en los occidentales^(9,10). De esta manera, la EMOE se consideró como la forma en la que los pacientes de raza asiática desarrollaban una EM, reservando el término NMO o enfermedad de Devic para aquellos casos de afectación opticoespinal monofásica. En base a estos hallazgos, se propuso que las enfermedades desmielinizantes de los países occidentales y asiáticos compartían la misma patogenia, estando la EM clásica u occidental y la NMO clásica en extremos opuestos de un continuo que ocupaba la EMOE.

En el resto del continente asiático, sin embargo, la prevalencia de EMOE es mucho menor que la descrita en el Lejano Oriente. Los pacientes de Oriente Medio o el sudeste asiático suelen sufrir más la forma clásica occidental de EM, aunque los datos disponibles y la calidad de los estudios son muy variables, con importantes sesgos, dado que la mayor parte corresponden a series de casos hospitalarias frente a estudios poblacionales^(11,12).

Se llegaron a describir unos criterios diagnósticos clínicos de EMOE: 1) las manifestaciones clínicas se limitan a los nervios ópticos y la médula espinal; 2) no hay síntomas de afectación cerebelosa o cerebral; 3) se admiten signos menores de afectación de tronco del encéfalo; y 4) se ha producido al menos un brote clínico⁽¹³⁾. Con esta clasificación, se ha descrito que entre el 15% y el 40% de los casos de EM en Japón corresponde al fenotipo de EMOE.

Entre las características que diferencian la EM asiática o EMOE se incluyeron: 1) afectación grave de los nervios ópticos y la médula espinal; 2) progresión clínica rápida, con mayor discapacidad residual tras los brotes clínicos; 3) curso secundario progresivo altamente infrecuente; 4) mayor edad al inicio; 5) menor número de lesiones cerebrales que la EM occidental o clásica; 6) afectación medular longitudinalmente extensa en la neuroimagen por resonancia magnética (RM), que abarca varios segmentos vertebrales; 7) pleocitosis y presencia de neutrófilos en el análisis citobioquímico del LCR; 8) ausencia de BOC en el LCR; 9) asociación familiar infrecuente; 10) ausencia de asociación con ningún alelo HLA descrito en las formas occidentales, el HLA-DRB1*1501 y el DRB5*0101⁽¹³⁾. Sin embargo, los pacientes asiáticos con EM clásica tienen las mismas características clínicas que los pacientes occidentales, incluyendo la misma asociación HLA-DR2, el HLA-DRB1*1501⁽¹⁴⁾. En la EMOE se describió más tarde una asociación con el alelo DPB1*0501, pero este alelo llega a estar presente en el 60% de la población japonesa⁽¹⁵⁾.

Descubrimiento de los anticuerpos Ig-NMO y su papel en la esclerosis múltiple opticoespinal asiática

Todas estas observaciones previas sugieren que existen mecanismos patogénicos diferentes entre la EMOE y la EM clásica, pero que la arbitrariedad y la ambigüedad de los criterios clínicos hacen que exista una importante superposición entre ambas entidades. El debate continúa y, a día de hoy, un paciente con una mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE), afectación de nervios ópticos y lesiones cerebrales en la RM (habitualmente asintomáticas) es probablemente diagnosticado de EMOE en Japón, y de NMO en Norteamérica y Europa.

En 2004, el grupo de la Clínica Mayo asoció la NMO con un nuevo marcador sérico, que vino a llamarse Ig-NMO⁽¹⁶⁾, del que se descubrió después el antígeno frente al que se dirigía. El Ig-NMO marca la superficie abluminal de los microvasos, la piamadre y el espacio de Virchow-Robin, similar al descrito depósito de inmunocomplejos en las lesiones de NMO. Cuando se mostró que el Ig-NMO también marcaba el túbulo renal distal y el epitelio de la mucosa gástrica, se sospechó que este marcador se ligaba de forma específica a un canal de agua, la acuaporina 4 (AQP4), que es el canal de agua más abundante del sistema nervioso central (SNC)⁽¹⁷⁾. Dicho marcador ofrece una buena precisión para distinguir la NMO de la EM clásica (73% de sensibilidad y 91% de especificidad en la serie original), predice la aparición de nuevos episodios tras un primer brote medular extenso y está relacionado con la gravedad de la discapacidad residual tras éstos^(18,19). Este hallazgo llevó al desarrollo de unos nuevos criterios diagnósticos de NMO, en los que ni siquiera la presencia de lesiones cerebrales sintomáticas excluye el diagnóstico de NMO, en base a la presencia de Ig-NMO (**Tabla 1**)⁽²⁰⁾.

La importancia de este hallazgo radica no sólo en que permite diferenciar ambas entidades, NMO y EM, en base a un test diagnóstico en suero, sino en que ofrece un nuevo modelo etiopatogénico que las distingue, modelo que ya se intuía en base a las observaciones clínicas previas^(3,21-25).

La seropositividad del test de Ig-NMO en la población con EMOE oscila entre un 27% y un 63%, muy similar a la descrita en NMO, entre un 30% y un 73%⁽²⁵⁾. Matsuoka y colaboradores llevaron a cabo un estudio en el que remitieron muestras de suero a la Clínica Mayo y evaluaron de forma ciega la tasa de positividad en pacientes afectados de EM clásica y EMOE. Encontraron que el Ig-NMO fue positivo en el 27,1% (13/48) de los pacientes con EMOE frente a un 5,6% de positividad en la EM clásica y un 0% en otras enfermedades neurológicas o controles sanos⁽²⁶⁾. No sólo eso, sino que la tasa de positividad aumentaba casi al 60% cuando los pacientes con EMOE presentaban concomitantemente la MTLE junto con lesiones cerebrales similares a las que se producen en la EM, incluso cumpliendo criterios de diseminación espacial radiológica de Barkhof-Tintoré. En estudios posteriores, se han obtenido resultados dispares en cuanto a la precisión diagnóstica del test de Ig-NMO, en parte atribuibles a las diferencias de sensibilidad y especificidad entre los distintos ensayos, para los que no existe hoy día un patrón de referencia. El test diagnóstico inicial se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta en cerebelo de ratón⁽¹⁶⁾, con una sensibilidad descrita entre el 58% y el 76%, y una especificidad entre el 85% y el 99% para NMO. Además, existen otras tres técnicas diferentes para la detección de Ig-NMO: ensayos con células transfectadas, ensayos de radioinmunoprecipitación y ensayos de absorción inmunoenzimática (ELISA), siendo probablemente el ensayo con células transfectadas el de mejores resultados (**Figura 1**)⁽²⁷⁾.

Espectro de neuromielitis óptica

El descubrimiento de los Ig-NMO permitió descubrir un fenómeno patogénico común presente en pacientes con otras alteraciones como la MTLE idiopática única o recurrente, la neuritis óptica recurrente o bilateral simultánea y aquéllos con afectaciones cerebrales no típicas para la EM (formas de afectación del hipotálamo, el cuerpo caloso, peri-

Tabla 1. Evolución de los criterios diagnósticos de neuromielitis óptica

Gault y Devic (1894)		
<ul style="list-style-type: none"> • Neuritis óptica retrobulbar o papilitis acompañada de mielitis transversa aguda, de forma simultánea • Ocasionalmente puede haber síntomas o signos no restringidos a la médula espinal o los nervios ópticos 		
Wingerchuk <i>et al.</i> (1999) ⁽⁹⁾		
El diagnóstico precisa todos los criterios absolutos y, al menos, 1 mayor o 2 menores	Absolutos	<ul style="list-style-type: none"> • Brote/s de neuritis óptica/s • Brote/s de mielitis transversa/s aguda/s • No afectación clínica de otras áreas del sistema nervioso central
	Mayores	<ul style="list-style-type: none"> • RM cerebral no compatible con el diagnóstico de EM • RM medular con afectación de hiperseñal T2 con una extensión ≥ 3 cuerpos vertebrales • Pleocitosis en el LCR de más de 50 leucocitos/μL o > 5 PMN/μL
	Menores	<ul style="list-style-type: none"> • Neuritis óptica bilateral simultánea • Neuritis óptica con afectación grave (agudeza visual corregida peor que 20/200 en un ojo) • Secuela grave tras un brote medular (debilidad en la escala MRC ≤ 2) en 1 o 2 extremidades
Wingerchuk <i>et al.</i> (2006) ⁽²³⁾		
El diagnóstico precisa de todos los criterios absolutos y, al menos, 2 de 3 criterios de apoyo	Absolutos	<ul style="list-style-type: none"> • Brote/s de neuritis óptica/s • Brote/s de mielitis transversa/s aguda/s
	Criterios de apoyo	<ul style="list-style-type: none"> • RM medular con afectación de hiperseñal T2 con una extensión ≥ 3 cuerpos vertebrales • RM cerebral no compatible con el diagnóstico de EM según criterios de McDonald • Presencia de Ig-NMO en suero
Miller <i>et al.</i> (2010) ⁽²⁷⁾		
El diagnóstico precisa de todos los criterios mayores y, al menos, 1 menor, aunque puede precisarse un periodo de observación clínico, puesto que los episodios clínicos pueden producirse de forma separada en el tiempo	Mayores	<ul style="list-style-type: none"> • Neuritis óptica en uno o ambos ojos • Mielitis transversa, clínicamente completa o incompleta, con evidencia radiológica de afectación longitudinalmente extensa (≥ 3 cuerpos vertebrales) durante el episodio agudo de mielitis • Exclusión de sarcoidosis, vasculitis, lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren, u otras alternativas diagnósticas
	Menores	<p>La RM cerebral más reciente debe ser normal o mostrar alteraciones que no cumplan los criterios de McDonald 2005⁽⁷⁷⁾, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones T2 no específicas de EM según criterios de McDonald 2005 • Lesiones en médula dorsal, en contigüidad o no con otra lesión medular • Lesiones en el hipotálamo y/o el tronco del encéfalo • Alteraciones de señal "lineales", pero no ovoideas, en la región periventricular o el cuerpo caloso, que no se extienden al parénquima adyacente a modo de "dedos de Dawson"
Presencia de Ig-NMO/anti-aquaporina 4 en suero o LCR		

EM: esclerosis múltiple; Ig-NMO: inmunoglobulina dirigida contra la acuaporina 4; LCR: líquido cefalorraquídeo; MRC: escala del Medical Research Council para la valoración del balance muscular; PMN: leucocitos polimorfonucleares; RM: resonancia magnética

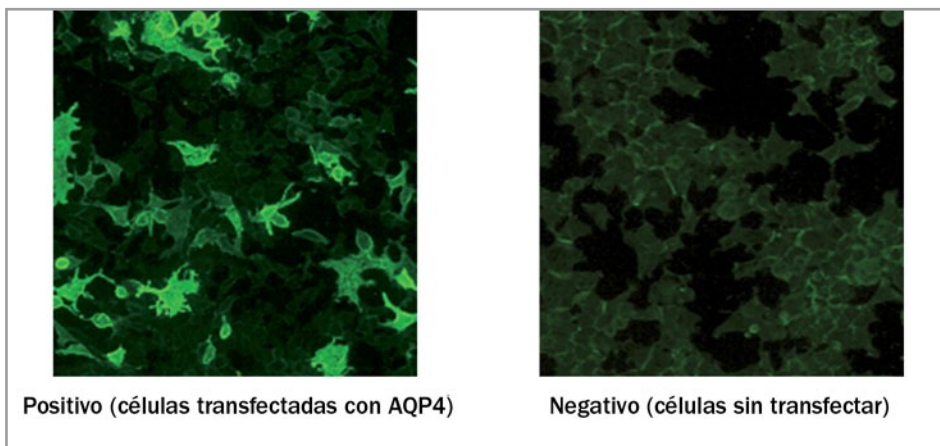


Figura 1. Método de detección de Ig-NMO mediante células transfectadas. Se usa el suero de los pacientes diluidos 1:10. En caso de reacción positiva, los anticuerpos específicos de las clases IgA, IgG e IgM se unirán a la AQP4. En un segundo paso, serán reconocidos por el segundo anticuerpo antihumano, marcado con fluoresceína, que los tiñe y permite su visualización en un microscopio de fluorescencia. AQP4: acuaporina 4; IgA, IgG, IgM: inmunoglobulina A, G, M; Ig-NMO: inmunoglobulina dirigida contra la acuaporina 4. Cortesía de la Dra. María Simó, de la Unidad de Inmunología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

ventriculares y del tronco del encéfalo). Aparte de lo anterior, algunos de estos síndromes atribuidos anteriormente al contexto de otras enfermedades autoinmunes sistémicas (síndrome de Sjögren [SS], lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, etc.) u organoespecíficas (anemia perniciosa, miastenia *gravis*, etc.) también podían englobarse dentro de este nuevo concepto gracias a la positividad del test de Ig-NMO.

El espectro clínico de la NMO engloba, pues, a los síndromes limitados a una de las características clínicas definitorias de la NMO (neuritis óptica o mielitis aguda transversa) y a aquellas presentaciones atípicas que incluyen la afectación cerebral y la asociación con enfermedades autoinmunes sistémicas⁽²⁸⁾. La EMOE fue incluida inicialmente dentro de este espectro⁽²⁸⁾, pero actualmente se considera que la EMOE puede ser la misma entidad que la NMO, al menos en gran parte⁽²⁷⁾.

2 / Diferencias inmunopatogénicas entre las enfermedades desmielinizantes que pueden cursar con afectación opticoespinal

Los síndromes desmielinizantes pueden comportarse de forma monofocal (neuritis óptica, mielitis transversa incompleta, síndrome de tronco del encéfalo) o multifocal (síntomas o signos clínicos sólo explicables con la presencia de al menos dos lesiones del SNC localizadas en regiones anatómicas/funcionales distintas -por ejemplo, una neuritis óptica con un signo de Babinski-), y con el tiempo comportarse de forma monofásica, de forma recurrente o de forma progresiva. Muchas entidades patológicas pueden comportarse

tarse de la misma manera: vasculares, infecciosas, neoplásicas, congénitas, metabólicas o incluso autoinmunes/inflamatorias. Entre estas últimas, son de especial relevancia la NMO y la encefalomiелitis aguda diseminada (EAD), cuyos síntomas pueden ser similares o idénticos a los de la EM, pero que presentan una evolución clínica, un trasfondo patogénico y un tratamiento diferentes.

Esclerosis múltiple

Patológicamente, la EM se caracteriza por una heterogeneidad de sus lesiones en el SNC, que se han clasificado en cuatro patrones distintos. El patrón I asocia lesiones focales con desmielinización e infiltrados de linfocitos T y macrófagos; el patrón II añade al I un depósito de inmunoglobulinas y activación del complemento en los lugares de desmielinización activa. En ambos patrones las lesiones están bien definidas, están centradas alrededor de los vasos sanguíneos y muestran remielinización. El patrón III asocia también inflamación, pero los bordes de las lesiones están mucho peor definidos, y alrededor de los vasos sanguíneos hay mielina respetada; por lo que más se caracteriza este patrón es por una pérdida selectiva de la glucoproteína asociada a la mielina (MAG), fenómeno asociado a la muerte de los oligodendrocitos. Por último, el patrón IV muestra una muerte no apoptótica de los oligodendrocitos en la sustancia blanca de aspecto normal adyacente a las placas. Normalmente, en un mismo sujeto, todas las placas activas corresponden a un mismo patrón⁽²⁹⁾.

El modelo inmunopatogénico de la EM implica una respuesta compleja, cuyo paso inicial es la activación de linfocitos T autorreactivos por factores a día de hoy desconocidos. Éstos, a través de la integrina VLA-4, dañan la barrera hematoencefálica para atravesarla. Además, inducen al endotelio vascular adyacente una sobreproducción de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, selectina-E), favoreciendo el reclutamiento de más células inflamatorias que acceden al parénquima del SNC adyacente al vaso sanguíneo. La activación de la respuesta Th1, con linfocitos T CD4+, promueve una producción de interleucina (IL) 2, interferón (IFN) γ y factor de necrosis tumoral α , que a su vez promueven la activación macrófágica y la fagocitación de la mielina. Por otro lado, puede producirse también una respuesta CD8+ citotóxica, responsable del daño directo sobre el oligodendrocito⁽²⁹⁾. Sin embargo, la respuesta inflamatoria no es sólo celular, puesto que también existe una expansión oligoclonal de células B, con producción de inmunoglobulina G (IgG), capaz de fijar complemento, y de inmunoglobulina M, dirigida contra antígenos neuronales en una subpoblación de pacientes con EM y evolución agresiva⁽³⁰⁾.

Encefalomiелitis aguda diseminada

La EAD es el síndrome menos caracterizado inmunopatogénicamente, probablemente debido a su vaga definición clínica. Lo que caracteriza patológicamente a la EAD son los manguitos de desmielinización e infiltrado inflamatorio de predominio macrófágico que envuelven a las vénulas del SNC. Todas las lesiones de EAD suelen presentar el mismo estadio de evolución histológica, y la inflamación es difusa, sin claros bordes. Las menin-

ges suelen estar también inflamadas. Los modelos animales murinos de la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) y la encefalomiелitis murina por virus de Theiler son los que probablemente reproducen mejor la EAD. La EAE clásica suele producir lesiones descritas como idénticas al patrón I de la EM, mientras que la EAE inducida con la glucoproteína oligodendrocitaria (MOG) suele producir el llamado patrón II de la EM. La infección por el virus de Theiler suele reproducir también, por mimetismo inmunológico, una desmielinización inflamatoria difusa en el SNC del modelo murino. A diferencia de la EM, en la EAD suele haber una respuesta más tendente a ser Th2 (es decir, supresora y humoral) que Th1⁽²⁹⁾.

Neuromiелitis óptica

En la NMO, el estudio anatomopatológico es significativamente distinto del de la EM. En la médula espinal se observa una desmielinización muy extensa, pero también necrosis, que implica tanto a la sustancia gris como a la blanca. Los vasos sanguíneos intralesionales suelen estar afectados, con engrosamiento e hialinización de la pared. Las lesiones activas suelen tener un depósito de inmunocomplejos alrededor de los vasos, en un patrón llamado “en anillo y roseta”, bastante diferente del observado en el patrón II de la EM. Dentro del infiltrado inflamatorio, suele haber linfocitos y macrófagos, pero también neutrófilos y eosinófilos.

Los Ig-NMO pueden no ser sólo un marcador de NMO, sino estar íntimamente implicados en la patogenia de la misma. La AQP4 no está expresada en la mielina o los oligodendrocitos, sino que se ancla en los pies astrocitarios de la *glia limitans* (astrocitos que rodean los microvasos y la pía), y puede estar relacionada con el mantenimiento de la homeostasis, dada la necesidad del SNC de regular finamente la composición del líquido extracelular dentro de unos límites muy estrechos⁽³¹⁾.

Se ha demostrado una pérdida de AQP4 en las lesiones de NMO independientemente de su estadio evolutivo, lugar de lesión o grado de necrosis tisular. Estos cambios incluso preceden a la desmielinización, hecho diferencial con la EM, donde en la lesión inicial la AQP4 está sobreexpresada⁽³²⁾.

Aparte del efecto sobre la AQP4, el Ig-NMO puede producir la translocación del transportador de aminoácido excitatorio 2 (EAAT2), transportador responsable de la práctica totalidad del glutamato extracelular del SNC⁽³³⁾. La elevación de los niveles de glutamato a nivel local intralesional puede influir en un aumento de los radicales libres que induzca una muerte tóxica a la oligodendroglía⁽³⁴⁾.

Este marcador explica también algunos patrones peculiares de afectación diencefálica alrededor del III ventrículo, romboencefálica alrededor del IV ventrículo o incluso periventricular de la sustancia blanca adyacente a los ventrículos laterales, en base a la abundancia del canal AQP4 en estas zonas. Esto explica también la frecuencia elevada de lesiones cerebrales en algunas series de NMO⁽³⁵⁾, en algunos casos cumpliendo incluso criterios radiológicos de Barkhof-Tintoré de diseminación espacial.

El papel de las citocinas y quimiocinas en la patogénesis de la NMO está aún en desarrollo. Como hecho diferencial con la EM, se ha encontrado tanto en suero como en el LCR un aumento de IL-6 en la NMO. Un marcador de daño astrocitario, la proteína gli-

fibrilar ácida (PGFA), se ha visto muy incrementado durante los brotes agudos de NMO, volviendo a la normalidad tras la remisión clínica⁽³⁶⁾. La concentración de PGFA en el LCR se correlacionó con la gravedad del ataque o con la longitud de la lesión medular. Por su parte, la IL-6 en el LCR se correlaciona también con este marcador. Se está planteando usar como blanco terapéutico el bloqueo selectivo de la IL-6 con tocilizumab como tratamiento de la NMO, dado que esta citocina produce respuestas del tipo Th17⁽³⁷⁾. Este tipo de respuesta Th17 agresiva también se ha descrito en la EMOE⁽²⁵⁾.

Asociación de la neuromielitis óptica con otras alteraciones inmunes

Los pacientes con NMO y su espectro clínico presentan con frecuencia positividad para autoanticuerpos no específicos de otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como antinucleares, anti-ADN de doble cadena, anti-Ro y anti-La, etc. A pesar de estas positividads, la mayoría de estos pacientes no tienen síntomas o signos objetivos de afectación de otros órganos más allá de la afectación neurológica, aunque una minoría puede satisfacer criterios de clasificación clínica de SS o LES, fenómeno de Raynaud o artritis reumatoide. En pacientes con Ig-NMO negativo pueden sospecharse complicaciones vasculíticas de estas enfermedades autoinmunes sistémicas, mientras que en los Ig-NMO positivos probablemente se indica la coexistencia de dos alteraciones autoinmunes⁽³⁸⁾. La creciente mayor sensibilidad de los test de Ig-NMO, sin decremento de la especificidad, puede ir ampliando el espectro clínico de la NMO, al detectar un mayor número de pacientes que previamente se clasificaban como mielitis agudas transversas idiopáticas o neuritis ópticas recurrentes⁽²⁷⁾.

Con la NMO también pueden coexistir otras enfermedades organoespecíficas autoinmunes. Así, se han descrito casos de coexistencia de NMO con hipotiroidismo, anemia perniciosa, miastenia *gravis*, colitis ulcerosa, colangitis esclerosante primaria y púrpura trombocitopénica idiopática.

Se han descrito casos de NMO paraneoplásica, típicamente asociados a cáncer de mama o timomas y carcinomas tímicos^(39,40). Recientemente, en nuestro centro hemos descrito un caso de MTL con Ig-NMO positivo asociado a un teratoma ovárico con tejido neural que sobreexpresaba AQP4, como posible inductor de un síndrome de espectro de NMO paraneoplásico⁽⁴¹⁾.

Esclerosis múltiple opticoespinal

El principal problema de la definición de EMOE es que es, en el fondo, un término descriptivo de un fenotipo clínico, no un diagnóstico en sí mismo en el sentido de una integración de hallazgos clínicos, de neuroimagen y de marcadores biológicos. Por tanto, puede englobar una multitud heterogénea de pacientes que pueden diferir en sus mecanismos patogénicos, aunque presenten un perfil clínico similar.

La aplicación de los test de Ig-NMO en las cohortes japonesas de EMOE condujo a resultados dispares, con tasas de positividads que variaban desde en torno al 60% en los pacientes del norte de Japón hasta el 27% en los del sur. En Japón, contrariamente a otros países, suele haber diferencias en el fenotipo clínico de EM (clásica frente a EMOE)

con un gradiente sur-norte de mayor a menor prevalencia de EM clásica⁽⁴²⁾. Entre los pacientes clasificados como EMOE, la tasa de positividad al test más alta (55,6%) fue la de aquellos pacientes que presentaban MTLE que tenían asociadas lesiones cerebrales en la RM⁽²⁵⁾. Esto apoyó a los investigadores japoneses partidarios de considerar la EMOE, la NMO y la EM clásica como un continuo clínico, ya que el test de Ig-NMO fue descrito originalmente como exclusivo de los pacientes con NMO sin afectación cerebral⁽²³⁾, circunstancia que, como ya se ha explicado, es inexacta.

No obstante, también se observó que los pacientes reclasificados como NMO tras la positividad del test de Ig-NMO respondían en menor grado al tratamiento con IFN- β que los pacientes diagnosticados de EMOE con MTLE con Ig-NMO negativos⁽²⁶⁾, mientras que, en un estudio retrospectivo que evaluaba la efectividad de IFN- β en pacientes catalogados como “EMOE genuina” -definidos como 1) sin MTLE, 2) bandas oligoclonales (BOC) de IgG presentes en el LCR y 3) test de Ig-NMO negativos (que poco o nada se diferenciaban de los pacientes con EM clásica)-, se observó que el IFN- β fue eficaz en los parámetros de reducción de tasa de brotes y de reducción de discapacidad a 2 años⁽⁴³⁾.

La descripción neuropatológica de la EMOE en casos de autopsia es bastante similar a la de la NMO (Tabla 2). Inmunopatológicamente, en la EMOE se ha descrito un predominio de la respuesta Th1 en sangre periférica y una sobreexpresión de IL-17 en el LCR y de IL-8 (un potente factor quimioatrayente de neutrófilos), que están relacionados con la longitud de las lesiones medulares^(25,44).

¿Es la esclerosis múltiple opticoespinal una forma de esclerosis múltiple o de neuromielitis óptica?

La respuesta a esta pregunta implica el posicionamiento entre dos posturas enfrentadas:

1) Que la NMO y la EM clásica son enfermedades distintas y que la gran mayoría de los pacientes pueden incluirse en una u otra entidad en base a las características clínicas, radiológicas y de test de Ig-NMO; por tanto, la EMOE es una definición histórica sin valor añadido actual y representa una mezcla de pacientes con EM clásica y NMO; y

2) Que la EMOE, la NMO y la EM clásica representan un continuo dentro de un conjunto global común de enfermedades inflamatorias desmielinizantes.

Esta última postura basa su argumentación en que el test de Ig-NMO no tiene una sensibilidad del 100% y que un porcentaje nada despreciable de pacientes con NMO, MTLE sin criterios de NMO o EM y neuritis ópticas recurrentes o bilaterales sin criterios de NMO o EM son seronegativos al test. Asimismo, destaca que la tasa de positividad en la EM clásica varía en torno al 5-15%^(25,45). De la misma forma, se han descrito casos de formas “de transición” con base histopatológica, lo que indica que ambas entidades al menos comparten algunas características inmunopatológicas, en especial la similitud de las lesiones de NMO con el llamado patrón II de la EM clásica. Con esta postura, la presencia de Ig-NMO representa un epifenómeno, al igual que la presencia de otros autoanticuerpos, como el anti-MOG o el anti-MAG^(46,47). Con esta concepción, el manejo de los pacientes con EMOE en Japón es similar al de los pacientes con EM clásica, y algunos autores defienden el inicio de terapia con IFN- β ⁽⁴⁵⁾.

No obstante, aunque algunas de las manifestaciones clínicas de la NMO y la EM pueden sobreponerse, es posible distinguirlas por una combinación de hallazgos clínicos, sero-

Tabla 2. Diferencias clínicas, paraclínicas e inmunopatogénicas entre esclerosis múltiple, encefalomiелitis aguda diseminada, neuromielitis óptica y esclerosis múltiple opticoespinal

	EM	EAD	NMO	EMOE
Edad	Adulto joven, infrecuente en niños y en > 50 años	Variable, más frecuentemente en la edad pediátrica	Variable, edad de inicio mayor que en la EM (~ 40 años)	Variable, edad de inicio mayor que en la EM
Sexo	Predilección por el femenino (2:1)	No clara predilección	Predilección por el femenino (9:1)	Predilección por el femenino
Presentación clínica	Normalmente monosintomática, pero puede cursar de forma polisintomática	Polisintomática	Normalmente monosintomática, pero puede cursar con miелitis y neuritis óptica de forma simultánea	Normalmente monosintomático, pero puede cursar con miелitis y neuritis óptica de forma simultánea. No se admiten formas sintomáticas cerebrales por definición
Gravedad de los brotes	Variable, normalmente leve-moderada	Moderada-grave	Moderada-grave	Moderada-grave
Secuela residual de los brotes	Variable, normalmente ninguna-leve	Variable, normalmente ninguna-leve	Moderada-grave	Moderada-grave
Curso clínico	85%: formas recurrentes* 10-15%: formas PP * Las formas recurrentes suelen evolucionar a una forma SP en un 40%	Monofásico. Infrecuentemente "multifásico"	> 85%: recurrentes 15%: monofásicos Muy infrecuentemente formas SP No hay formas PP	Formas recurrentes en su totalidad. No hay descripciones de formas SP o PP
Presencia de BOC de IgG	> 85%	< 30%, típicamente ausentes	< 30%, típicamente ausentes	< 30%, típicamente ausentes
Celularidad del LCR	< 50 leucocitos/ μ L; monocitario	> 50 leucocitos/ μ L; monocitario	Variable; en ocasiones PMN	Variable; en ocasiones PMN
Número de lesiones / Localización	Muy variable. Multifocales, con predominio en la sustancia blanca sobre la gris. Típica afectación del nervio óptico y la médula espinal	Multifocales y difusas. Afecta a las sustancias gris y blanca, los nervios ópticos y la médula espinal	Normalmente pocas lesiones para el grado de afectación clínico. Predilección por los nervios ópticos, el quiasma y la médula espinal (sustancias gris y blanca), con afectación longitudinalmente extensa. Afectación cerebral menos frecuente y en localizaciones no típicas de EM	Muy variable. Predilección por los nervios ópticos y la médula espinal. En pacientes con Ig-NMO, mayor frecuencia de lesiones cerebrales

Tabla 2. Diferencias clínicas, paraclínicas e inmunopatogénicas entre esclerosis múltiple, encefalomiелitis aguda diseminada, neuromielitis óptica y esclerosis múltiple opticoespinal (*cont.*)

	EM	EAD	NMO	EMOE
Lesiones cerebrales en RM	Tamaño de pequeño a medio, normalmente definidas; afectación asimétrica. Regiones clásicas: periventricular, tronco del encéfalo, periféricas en la médula espinal	Tamaño grande, confluentes, difusas, simétricas. Afectan a la sustancia gris profunda de los ganglios de la base	Ausentes o inespecíficas. 10%: puede cumplir criterios de EM radiológicos < 10%: lesiones en el hipotálamo, el cuerpo calloso, periependimarias (ventrículos laterales, III ventrículo, IV ventrículo)	Menos prevalencia de lesiones cerebrales que en la EM
Lesiones medulares en RM	Tamaño de pequeño a medio (máximo de 2 cuerpos vertebrales). Normalmente periféricas, bien definidas. En las formas evolucionadas: patrón "difuso"	Tamaño variable. Puede haber lesiones medulares longitudinalmente extensas	Lesiones grandes, centromedulares. En el momento agudo del brote medular es característica la presencia de lesiones medulares longitudinalmente extensas	Lesiones grandes, centromedulares. En el momento agudo del brote medular es característica la presencia de lesiones medulares longitudinalmente extensas
Tiempo de evolución de las lesiones	Heterogéneo: lesiones activas junto con otras crónicas	Uniforme: todas las lesiones en el mismo estadio evolutivo	Heterogéneo: lesiones activas junto con otras crónicas	Heterogéneo: lesiones activas junto con otras crónicas
Infiltrado perivascular	Variable, perivascular	Variable, perivascular	Variable	Variable
Celularidad en las lesiones	Macrófagos > linfocitos; CD8+ > CD4+	Macrófagos > linfocitos	Macrófagos > linfocitos; infiltrados de PMN ± eosinófilos	Macrófagos > linfocitos; infiltrados de PMN, no eosinófilos
Depósito de complemento e IgG perivascular	Variable. Puede ser confluyente y extenso (patrón II)	Limitado y perivascular	Confluyente y extenso (patrón en roseta y anillo)	Confluyente y extenso (patrón en roseta y anillo)
Daño axonal	Variable (normalmente leve)	Mínimo	Grave	SD

BOC: bandas oligoclonales; EAD: encefalomiелitis aguda diseminada; EM: esclerosis múltiple; EMOE: esclerosis múltiple opticoespinal; IgG: inmunoglobulina G; Ig-NMO: inmunoglobulina dirigida contra la acuaporina 4; LCR: líquido cefalorraquídeo; NMO: neuromielitis óptica; PMN: leucocitos polimorfonucleares; PP: primariamente progresivas; RM: resonancia magnética; SD: sin datos; SP: secundariamente progresivas

lógicos y patológicos. Los pacientes con EM clásica suelen ser negativos al test de Ig-NMO, y la tasa de seropositividad al test en pacientes con mielitis recurrente es la misma que la de NMO definida clínicamente⁽⁴⁶⁾. Por otro lado, la presencia de MTLE es francamente excepcional en la EM clásica del adulto⁽⁴⁸⁾. Las formas llamadas “de transición” con lesiones cerebrales, inicialmente catalogadas como EM por su patrón histopatológico de tipo II, pueden demostrar un trasfondo inmunopatológico completamente distinto, en el que es el astrocito el implicado y la desmielinización un fenómeno secundario⁽⁴⁹⁾. La evolución en el conocimiento del perfil clínico y patológico de la NMO ha podido incluir en esta entidad a los pacientes con lesiones cerebrales, contrariamente al planteamiento previo, según el cual la NMO afectaba exclusivamente al nervio óptico y la médula espinal; sin embargo, las manifestaciones clínicas difieren cualitativamente de las registradas en la EM clásica en la mayor parte de los casos por afectación diencefálica, afectación del área postrema del tronco del encéfalo o incluso lesiones tumefactivas que recuerdan a la encefalopatía posterior reversible.

La discusión no es baladí, ya que de ello depende la concepción propia del proceso inmunopatológico y, en última instancia, la repercusión en su manejo clínico. Se ha dejado claro que el pronóstico de los pacientes con NMO y EMOE es peor que el de los pacientes con EM clásica, y que no parecen responder a los tratamientos inmunomoduladores de la EM clásica. La distinción entre ambas entidades es clínicamente útil desde el punto de vista pronóstico y de manejo clínico, y el descubrimiento de nuevos mecanismos inmunopatogénicos puede sugerir decisiones de tratamiento individualizadas a cada caso. En este sentido, volver a un concepto global de conjunto patogénico de enfermedad inflamatoria desmielinizante puede verse como un “paso atrás” en la concepción de la inmunopatogenia⁽⁵⁰⁾.

Recientemente, se ha descrito la presencia de anticuerpos anti-MOG en pacientes con espectro clínico de NMO, pero con Ig-NMO negativos⁽⁵¹⁾. El papel patogénico de estos anticuerpos es controvertido, puesto que se han visto implicados en multitud de formas clínicas de enfermedad desmielinizante (EAD, EM, neuritis ópticas idiopáticas, mielitis transversa idiopática, espectro de NMO con Ig-NMO negativos, EM pediátrica, etc.). Aunque su papel diagnóstico en la EM y pronóstico para conversión clínica tras un síndrome clínico aislado ha sido refutado⁽⁵²⁾, puede tener un papel diagnóstico y pronóstico en pacientes con espectro de NMO seronegativos para Ig-NMO; el trabajo de Sato y colaboradores mostró en una serie de 215 pacientes con perfil clínico de espectro de NMO una seropositividad a Ig-NMO del 64,7%, y a anti-MOG del 7,4%. La positividad a anti-MOG supuso el 21% de pacientes que eran seronegativos a Ig-NMO, e, interesantemente, ningún paciente presentaba simultáneamente seropositividad para los dos autoanticuerpos. Clínicamente, los pacientes que expresaban anti-MOG presentaban más formas de neuritis óptica recurrente o monofásica bilateral que los pacientes con Ig-NMO, que solían expresarse más con MTLE y, además, los pacientes con neuritis ópticas recurrentes anti-MOG+ raramente cumplían más criterios de NMO a largo plazo que los Ig-NMO+⁽⁵³⁾. La positividad al test de anti-MOG tiene implicaciones inmunopatogénicas y terapéuticas, puesto que define un subgrupo de adultos dentro del espectro de NMO, con neuritis óptica bilateral grave, pero con mejor respuesta a corticoides y plasmaféresis y menor riesgo de recaída⁽⁵¹⁾.

3 / Diagnóstico diferencial clínico de las formas opticoespinales de afectación desmielinizante

Como se ha indicado anteriormente, el diagnóstico de los síndromes desmielinizantes se basa en los antecedentes clínicos, la semiología clínica y los hallazgos de laboratorio de LCR y neuroimagen, sin que ninguno de ellos por separado los defina con absoluta certeza.

Las implicaciones pronósticas y terapéuticas que se extraen del diagnóstico hacen que el neurólogo deba realizar un exquisito diagnóstico diferencial antes de etiquetar a un paciente que presente una afectación de predominio medular y del nervio óptico como NMO, EAD o EM.

En 2008, se publicó un documento de consenso acerca de las “alertas” al diagnóstico diferencial de EM tras un primer síndrome desmielinizante clínicamente aislado. En dicho documento se describen una serie de síntomas y signos clínicos/paraclínicos que distinguen la EM de otras alteraciones neurológicas, tanto neurodegenerativas, infecciosas o neoplásicas como autoinmunitarias o sistémicas. No obstante, en dicho documento se reconoce la dificultad de distinguir semiológicamente la NMO y la EAD de la EM⁽⁵⁴⁾.

Características clínicas

La NMO solía ser considerada como una enfermedad monofásica en la que la afectación medular y del nervio óptico se producía en el mismo momento de la evolución. Sin embargo, la gran mayoría (80-90%) de los pacientes cursan con recaídas, de forma que un 60% de ellos ya las han desarrollado en el primer año, y un 90% a los 3 años⁽²⁰⁾.

La definición *sine qua non* de la NMO es, por supuesto, el desarrollo de brotes de neuritis óptica y mielitis aguda transversa. Aunque es más típica de NMO la afectación bilateral de ambos nervios ópticos, incluso del quiasma óptico, los brotes de neuritis ópticas suelen ser con mayor frecuencia unilaterales. Por otro lado, la afectación concomitante de neuritis óptica y mielitis normalmente suele ocurrir con mayor frecuencia de forma secuencial que simultáneamente. Esto añade, sin duda, una dificultad para la distinción precoz de la NMO con respecto a la EM basándose exclusivamente en criterios clínicos; más de un 40% de los primeros brotes de EM corresponden a una mielitis aguda transversa incompleta, y alrededor de un 25% de los primeros brotes, a una neuritis óptica unilateral, por lo que no es de extrañar que muchos pacientes con EM cursen inicialmente, o incluso únicamente, con estos dos tipos de brotes⁽⁵⁵⁾. La diferencia clínica principal, pues, es el pronóstico. A diferencia de la EM, no hay una buena recuperación tras los brotes, incrementándose la discapacidad de forma significativa tras cada ataque, de forma que se describía que, en la NMO sin tratar, el 50% de los pacientes presentan amaurosis de un ojo o de ambos, o precisan de silla de ruedas a los 5 años del inicio de la enfermedad, con una mortalidad del 30-40% a 5 años⁽²³⁾.

La afectación del tronco del encéfalo o cerebral ya no es un impedimento para el diagnóstico de NMO y es significativamente distinta al de la EM. Entre un 45% y un 78,3%^(56,57) de los pacientes pueden desarrollar en algún momento de la evolución cua-

dros de encefalopatía, oftalmoparesia, ataxia, crisis epilépticas, vómitos intratables o hipo (Figuras 2 y 3).

Por último, es importante reseñar que es bastante infrecuente encontrar casos en la literatura de una evolución de tipo secundariamente progresiva de NMO, y ninguno en forma primariamente progresiva^(29,58), a diferencia de la EM, donde el inicio de una actividad inflamatoria se considera un mecanismo clave en el desarrollo de un proceso neurodegenerativo. Dada la gravedad de la afectación de NMO, debería esperarse una mayor incidencia en el cambio a una evolución progresiva, hecho que también distingue clínica e inmunopatogénicamente la NMO de la EM.

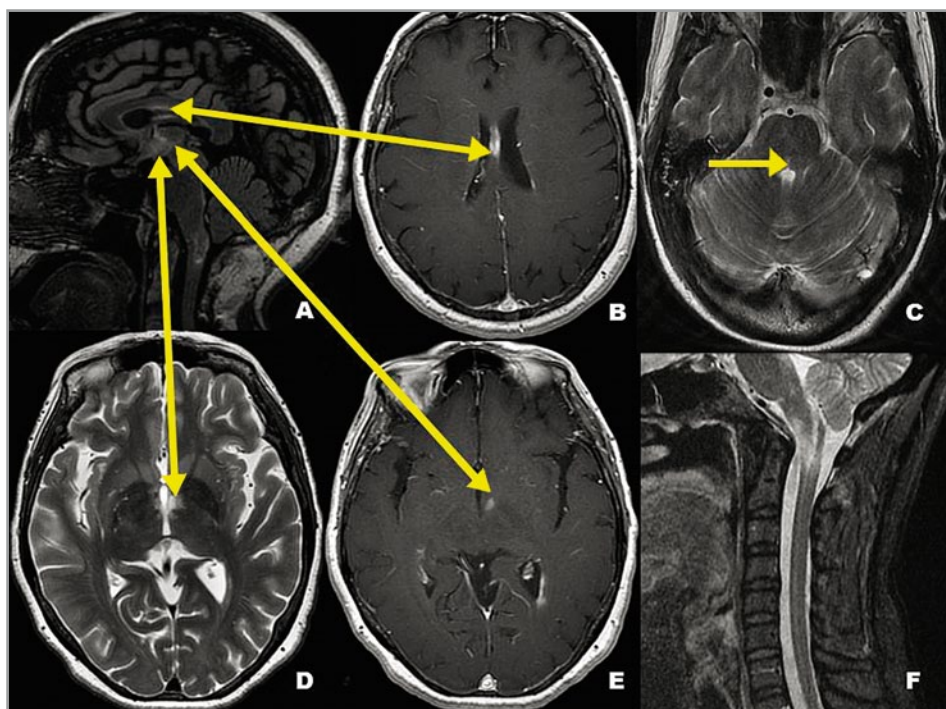


Figura 2. Zonas de afectación cerebral y del tronco del encéfalo de la neuromielitis óptica. **A:** Secuencia FLAIR sagital que muestra lesiones en zonas ricas en acuaporina 4: periependimaria alrededor del cuerpo calloso (flecha que enlaza con **B**) y del diencefalo (flechas que enlazan con **C** y **D**). **B:** Secuencia T1 con gadolinio transversal que muestra una captación en el cuerpo calloso, correspondiente a la lesión periependimaria subcallosa en **A** (enlazada con flecha). **C:** Secuencia T2 transversal que muestra una lesión hiperintensa en el área postrema, en un paciente con NMO, Ig-NMO+, que debutó con hipo incoercible. **D** y **E:** Secuencias T2 transversal y T1 con gadolinio transversal, respectivamente, que muestran una lesión hiperintensa diencefálica, que realza tras el contraste, en un paciente con NMO, Ig-NMO+, en el contexto de un brote agudo de mielitis aguda transversa longitudinalmente extensa. **F:** Secuencia T2 sagital cervical que muestra una lesión transversal en el bulbo raquídeo en el contexto de un cuadro de hipo incoercible que evolucionó a una tetraparesia y compromiso respiratorio, en un paciente con Ig-NMO+, con diagnóstico de espectro de NMO. FLAIR: inversión recuperación con atenuación de líquidos; Ig-NMO: inmunoglobulina dirigida contra la acuaporina 4; NMO: neuromielitis óptica.

Características de neuroimagen

Aunque la RM es una de las herramientas que más información aportan al diagnóstico diferencial, no existe un solo hallazgo de neuroimagen que distinga entre sí la NMO, la EM y la EAD.

Médula espinal

El hallazgo *princeps* de la NMO es la MTLE, que se define como el hallazgo en RM de una hiperintensidad en secuencias potenciadas en T2 que implique al menos 3 cuerpos

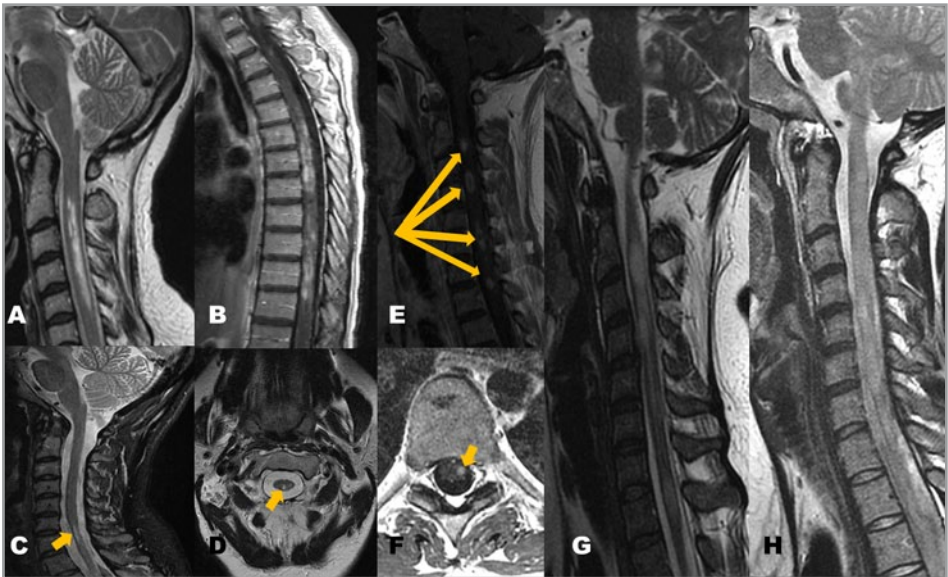


Figura 3. Patrón de afectación medular en la neuromielitis óptica y en la esclerosis múltiple con predominio de afectación medular. **A:** Secuencia T2 sagital cervical que muestra una lesión centromedular aguda que abarca más de 3 cuerpos vertebrales en el contexto de una paciente diagnosticada de NMO, Ig-NMO+, durante un brote agudo de mielitis transversa. **B:** Secuencia T1 con gadolinio sagital con contraste dorsal que muestra un extenso realce tras gadolinio con un patrón moteado, que abarca más de 3 cuerpos vertebrales, en el contexto de una paciente diagnosticada de NMO, Ig-NMO+, durante un brote agudo de mielitis transversa. **C:** Secuencia T2 sagital cervical que muestra una hiperintensidad C5-C6 de aspecto residual, que condiciona una atrofia segmentaria, en un paciente con NMO, Ig-NMO+, fuera de la fase aguda del brote medular (flecha). **D:** Secuencia T2 transversal cervical que muestra una lesión cavitada centromedular en un paciente con NMO, Ig-NMO+, fuera de la fase aguda del brote medular (flecha). **E, F y G:** Secuencias T1 con gadolinio sagital (flechas) (**E**) y transversal (flecha) (**F**) y T2 sagital cervical (**G**) de una misma paciente con diagnóstico de esclerosis múltiple en el contexto de un brote catastrófico tras retirada de natalizumab. Nótese como la lesión medular, aunque puede catalogarse de afectación longitudinalmente extensa, es el compendio de varias lesiones típicas de esclerosis múltiple que confluyen. **H:** Secuencia T2 sagital cervical que muestra una hiperintensidad difusa medular, con un patrón nódulo-difuso (“médula sucia”) en el contexto de una paciente afecta de esclerosis múltiple secundariamente progresiva, sin actividad inflamatoria en el momento del control de la neuroimagen. Ig-NMO: inmunoglobulina dirigida contra la acuaporina 4; NMO: neuromielitis óptica.

vertebrales de longitud, en el contexto de una mielitis aguda transversa (**Figura 3**). Este hallazgo es un “semáforo en rojo” para el diagnóstico de EM, y debe hacer sospechar una alteración en el espectro de la NMO, siempre que se hayan descartado otras alternativas (vasculitis, sarcoidosis, etc.). El patrón de captación de contraste suele ser centromedular, intenso, en ocasiones moteado. Puede existir una hipointensidad en secuencias potenciadas en T1, que en los casos más graves llega hasta la cavitación. La localización más habitual es cervicotorácica, y el espesor de la lesión suele abarcar todo el grosor medular. Se han descrito en algunos casos imágenes similares a las de la isquemia de la arteria espinal anterior, con el signo de “ojos de serpiente”⁽²⁷⁾. El valor diagnóstico y diferenciador de EM de la MTLE puede ser menor en los pacientes en edad pediátrica⁽⁵⁹⁾.

El momento en el que hacer el control de la RM tiene especial relevancia, puesto que la magnitud de la lesión puede estar acortada si la RM es demasiado precoz, o si está en una fase subaguda o crónica⁽⁵⁰⁾. El aspecto crónico de las lesiones medulares de NMO suele ser el de lesiones que producen mielomalacia, con adelgazamiento de los segmentos medulares afectados, dilatación ependimaria que simula una siringomielia y alteraciones difusas en las secuencias T2, que pueden no abarcar ya más de 3 segmentos cervicales, y que incluso pueden haber desaparecido en la fase crónica. Estas lesiones de aspecto crónico pueden recordar a las de los pacientes con EM en formas progresivas con gran carga lesional (**Figura 3**).

Típicamente, los pacientes con EM primariamente progresiva (EMPP) tienen cargas lesionales cerebrales menores y menos lesiones con captación de contraste con gadolinio que los pacientes con EM recurrente-remitente (EMRR) e incluso que los pacientes con EM secundariamente progresiva. Estas diferencias son más cuantitativas que cualitativas, puesto que las lesiones son idénticas e indistinguibles entre las distintas formas de EM. Las lesiones medulares en los pacientes con EM progresiva suelen ser parecidas a las de las otras formas clínicas; sin embargo, en hasta un 50% de los pacientes pueden verse alteraciones difusas en forma de hiperintensidad en secuencias basadas en T2 (**Figura 3**)⁽⁶⁰⁾. Además, se detecta de forma precoz en muchos de estos pacientes la aparición de atrofia del cordón medular, en especial en el segmento cervical, lo que se correlaciona con la discapacidad. De hecho, se ha señalado a la atrofia del cordón medular como un marcador diferencial entre las formas de EMPP y las de EMRR⁽⁶¹⁾.

Cerebro

La RM cerebral suele ser típicamente normal, aunque la presencia de lesiones cerebrales sintomáticas no es en absoluto un criterio de exclusión del diagnóstico de NMO. Así, con mayor frecuencia, hasta en un 60% de los casos, pueden encontrarse lesiones cerebrales, la mayoría inespecíficas y no sugerentes de EM. Se ha descrito la presencia de lesiones en el cuerpo caloso, el área postrema del IV ventrículo y periependimaria al III ventrículo, que afecta al diencéfalo, y a los ventrículos laterales (**Figura 2**), lugares todos ellos con una rica expresión de AQP4. También se han descrito hiperintensidades pseudotumorales en secuencias basadas en T2 en los lóbulos frontales, parietoocipitales y cerebelosos, que recuerdan a las de la encefalopatía posterior reversible, que

suelen ir desde los ventrículos laterales hasta la corteza cerebral en forma de huso, a diferencia de los “dedos de Dawson” de la EM, que suelen ser de recorrido corto y pericallosos^(27,54,62).

La NMO suele afectar con mayor frecuencia al bulbo medular que la EAD o la EM, y típicamente suele afectarse la región dorsal, mientras que en la EAD suele estar afectada la región ventral, y en la EM, tanto la ventral como la dorsal. Las lesiones de NMO y EAD suelen ser de márgenes borrosos en el tronco del encéfalo, mientras que las de EM suelen ser de márgenes definidos⁽⁶²⁾.

Otras exploraciones complementarias

Estudios neurofisiológicos: potenciales evocados, electromiografía

Los potenciales evocados visuales, somestésicos y de tronco del encéfalo muestran frecuentemente alteraciones, pero no sirven para el diagnóstico diferencial entre NMO y EM por sí solos. Sí aportan un valor pronóstico en cuanto a la gravedad de la afectación y pueden ayudar de soporte al diagnóstico de NMO cuando son positivos (por ejemplo, potenciales evocados visuales alterados en una MTLE o potenciales evocados somestésicos alterados en una neuritis óptica recurrente o bilateral). Los estudios de conducción nerviosa periférica suelen estar dentro de la normalidad⁽²⁷⁾.

Estudio de líquido cefalorraquídeo

La mayoría de los pacientes con NMO presentan alteraciones en el LCR en el momento agudo: en el estudio citobioquímico suele encontrarse una pleocitosis (en especial, en las formas con MTLE), normalmente a expensas de celularidad mononuclear (linfocitos y monocitos), en el 14-79% de los pacientes, aunque en formas con afectación grave no es raro encontrar neutrófilos y eosinófilos. El recuento puede ser mayor de 50 células/ μL en el 13-35% de los pacientes. La hiperproteínorraquia es también un hallazgo común (46-75% de los casos). El análisis de la presencia de BOC en el LCR muestra una baja frecuencia de aparición respecto a la EM (0-35% en la NMO frente a > 90% en la EM)⁽³¹⁾.

La presencia de Ig-NMO en el LCR es anecdótica y parece depender del paso pasivo de la IgG al LCR, por lo que difícilmente será negativa en suero y positiva en LCR. No obstante, se ha descrito una serie de 3 pacientes con MTLE recurrente en los que se detectó la presencia de Ig-NMO no en suero, sino en el LCR, lo que permitió el diagnóstico de mielitis recurrente dentro del espectro de la NMO⁽⁶³⁾.

Se desconoce el papel de los anti-MOG en el LCR. La positividad en el LCR se ha descrito como mayor en pacientes pediátricos con EAD que con EM clásica y síndrome clínico aislado⁽⁶⁴⁾. En este sentido, en una serie reciente de 7 pacientes de edad pediátrica con EAD que se siguió de neuritis óptica aislada o recurrente se ha detectado la presencia de anti-MOG a títulos altos en suero; en la opinión de estos autores, la presencia de anti-MOG en el LCR es similar a la de Ig-NMO y sólo ocurre cuando los títulos en suero son altos⁽⁶⁵⁾.

Como futuros biomarcadores, la determinación de IL-6 y PGFA puede ser útil clínicamente en el diagnóstico y pronóstico de la NMO y su distinción de la EM⁽³¹⁾.

Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (TCO) ha mostrado que la NMO produce una mayor atrofia de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) que la EM^(66,67). Sin embargo, actualmente, la medición del grosor de la CFNR no es capaz de diferenciar la NMO de la EM⁽⁶⁶⁾. Otro hallazgo común en la TCO es la presencia de microquistes retinianos⁽⁶⁸⁾, pero no son específicos de la NMO⁽⁶⁹⁾. La medición del grosor de las capas de células ganglionares retinianas y plexiforme interna podría actuar como marcador diferencial oftalmológico entre ambas entidades, dada la presencia de AQP4 en dichas células⁽⁷⁰⁾.

Respuesta al tratamiento

Algunos pacientes con NMO recurrente pueden recibir inicialmente el diagnóstico de EM e incluso recibir tratamiento inmunomodulador de primera línea, como el IFN- β o el acetato de glatirámico. Sin embargo, la evidencia actual indica que el tratamiento inmunomodulador es inefectivo, cuando no perjudicial, para la evolución de la NMO o su espectro clínico.

Así, aunque inicialmente se describió como efectivo el IFN- β en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo con IFN- β -1b en Japón con formas EMRR, este estudio no estaba dirigido a ni potenciado para detectar diferencias en el subgrupo de pacientes con EMOE⁽⁷¹⁾. Además, varios estudios retrospectivos han mostrado una falta de respuesta e incluso empeoramientos en esta forma de enfermedad desmielinizante⁽⁷²⁻⁷⁴⁾. Es posible que el mismo mecanismo por el que el IFN- β sea efectivo en la EM, el cambio de una respuesta pro-Th1 a una Th2, sea el responsable de las exacerbaciones en la NMO⁽⁷⁵⁾.

Por otro lado, la terapia con natalizumab también se ha visto inefectiva o implicada en brotes catastróficos con lesiones cerebrales extensas en varias descripciones⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾. Es posible que la causa de que el natalizumab pueda inducir estos fenómenos en la NMO se deba a su efecto colateral de incrementar los niveles de células B y pre-B en sangre⁽⁷⁹⁾. También se han descrito casos anecdóticos de lesiones tumefactivas extensas cerebrales en pacientes con NMO o dentro del espectro de la NMO tratados con fingolimod^(80,81), pero no hay datos de series retrospectivas o prospectivas en la literatura sobre las que poder extraer cualquier conclusión al respecto.

En 2010, el grupo de trabajo de la Comisión Científica de Esclerosis Múltiple / Trastornos Desmielinizantes de la European Federation of Neurological Societies (EFNS) publicó una guía clínica con las recomendaciones del tratamiento inmunosupresor en la NMO, con una propuesta de escalado terapéutico⁽²⁷⁾. En el momento actual, la recomendación de tratamiento es el uso de inmunosupresores no específicos, como la azatioprina o el micofenolato mofetilo, o específicos de célula B (rituximab).

4 / Conclusiones

Los pacientes con síntomas y signos de afectación opticoespinal de origen desmielinizante suponen un reto diagnóstico y terapéutico para el neurólogo clínico, quien debe mantener una actitud abierta al cambio de diagnóstico y de actitud terapéutica según la evolución clínica.

En la actualidad, los pacientes con neuritis ópticas recurrentes o bilaterales Ig-NMO negativos y los pacientes con MTLLE Ig-NMO negativos representan un problema no sólo clasificatorio, sino también terapéutico, dado el valor predictivo de recurrencias del Ig-NMO. La mejor comprensión de la inmunopatogenia y la adopción de futuros biomarcadores -como los anti-MOG en suero y los niveles de IL-6 y PGFA en el LCR- podrían ayudar al diagnóstico diferencial de las formas opticoespinales.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer las colaboraciones de la Dra. María Simó, del Laboratorio de Inmunología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia, por su aportación de imágenes de los test de Ig-NMO con células transfectadas con AQP4, y al Dr. Francisco Coret por su revisión del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Compston A, Lassmann H, McDonald WI. The story of multiple sclerosis. In: Compston A (ed.). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. London (UK): Churchill Livingstone; 2006. p. 3-62.
- 2 Jarius S, Wildemann B. On the contribution of Thomas Clifford Allbutt, F.R.S., to the early history of neuromyelitis optica. *J Neurol* 2013; 260 (1): 100-4.
- 3 Burke D, Cheshire D. Neuromyelitis optica. A review of the literature and a report of a case which followed traumatic paraplegia. *Paraplegia* 1968; 6 (2): 79-89.
- 4 Olek M, Dawson D. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the Central Nervous System. In: Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Marsden C (eds.). *Neurology in Clinical Practice*. 3rd ed. Woburn (USA): Butterworth-Heinemann; 2000. p. 1431-66.
- 5 Ropper AH, Samuels M (eds.). *Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases*. In: Adams and Victor's Principles of Neurology. 9th ed. New York (USA): McGraw-Hill; 2009. p. 874-903.
- 6 Río Izquierdo J, Comabella López M, Tintoré Subirana M, Montalbán Gairín X. Esclerosis múltiple. In: Pascual Gómez J (ed.). *Tratado de Neurología*. Madrid: Luzán 5; 2012. p. 583-610.
- 7 Okinaka S, Reese HH, Katsuki S, Ueki K, Kuroiwa Y, Araki S, et al. The prevalence of multiple sclerosis and other neurological diseases in Japan. *Acta Neurol Scand* 1966; 42 (Suppl 19): 68-76.

- 8 Okinaka S, Tsubaki T, Kuroiwa Y, Toyokura Y, Imamura Y. Multiple sclerosis and allied diseases in Japan; clinical characteristics. *Neurology* 1958; 8 (10): 756-63.
- 9 Kuroiwa Y, Hung T, Landsborough D, Park C, Singhal B. Multiple sclerosis in Asia. *Neurology* 1977; 27 (2): 188-92.
- 10 Shibasaki H, McDonald WI, Kuroiwa Y. Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis: comparison between British and Japanese patients. *J Neurol Sci* 1981; 49 (2): 253-71.
- 11 Wasay M, Khatri I, Khealani B, Sheerani M. MS in Asian countries. *Int MS J* 2006; 13 (2): 58-65.
- 12 Kalanie H, Kholghie Y, Shamsai G, Ghorbani M. Opticospinal multiple sclerosis in Iran. *J Neurol Sci* 2009; 276 (1-2): 130-2.
- 13 Kira J, Kanai T, Nishimura Y, Yamasaki K, Matsushita S, Kawano Y, et al. Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol* 1996; 40 (4): 569-74.
- 14 Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2003; 2 (2): 117-27.
- 15 Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, Kawano Y, Ohyagi Y, Yamada T, et al. HLA DPB1*0501-associated opticospinal multiple sclerosis: clinical, neuroimaging and immunogenetic studies. *Brain* 1999; 122 (Pt9): 1689-96.
- 16 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 (9451): 2106-12.
- 17 Lennon V, Kryzer T, Pittock S, Verkman A, Hinson S. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202 (4): 473-7.
- 18 Weinschenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006; 59 (3): 566-9.
- 19 Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007; 130 (Pt5): 1235-43.
- 20 Wingerchuk D, Lennon V, Pittock S, Lucchinetti C, Weinschenker B. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-9.
- 21 Mandler R, Davis L, Jeffery DR, Kornfeld M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993; 34 (2): 162-8.
- 22 O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60 (4): 382-7.
- 23 Wingerchuk D, Hogancamp W, O'Brien P, Weinschenker B. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53 (5): 1107-14.
- 24 Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002; 125 (Pt 7): 1450-61.
- 25 Kira J. Neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: Mechanisms and pathogenesis. *Pathophysiology* 2011; 18 (1): 69-79.
- 26 Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, Osoegawa M, Ochi H, Ishizu T, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007; 130 (Pt 5): 1206-23.
- 27 Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010; 17 (8): 1019-32.
- 28 Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinschenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6 (9): 805-15.

- 29 Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Comparative immunopathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2007; 20 (3): 343-50.
- 30 Beltrán E, Hernández A, Lafuente EM, Coret F, Simó-Castelló M, Boscá I, et al. Neuronal antigens recognized by cerebrospinal fluid IgM in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2012; 247 (1-2): 63-9.
- 31 Pittock SJ. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of neuromyelitis optica (NMO) spectrum disorders. In: Cohen JA, Rudick RA (eds.). *Multiple sclerosis therapeutics*. 4th ed. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 2011: 614-31.
- 32 Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Bruck W, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130 (Pt 5): 1194-205.
- 33 Zeng X-N, Sun X-L, Gao L, Fan Y, Ding J-H, Hu G. Aquaporin-4 deficiency down-regulates glutamate uptake and GLT-1 expression in astrocytes. *Mol Cell Neurosci* 2007; 34 (1): 34-9.
- 34 Salter MG, Fern R. NMDA receptors are expressed in developing oligodendrocyte processes and mediate injury. *Nature* 2005; 438 (7071): 1167-71.
- 35 Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006; 63 (3): 390-6.
- 36 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 (5): 575-7.
- 37 Kieseier BC, Stüve O, Dehmel T, Goebels N, Leussink VI, Mausberg AK, et al. Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses. *JAMA Neurol* 2013; 70 (3): 390-3.
- 38 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 (1): 78-83.
- 39 Pittock SJ, Lennon VA. Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Arch Neurol* 2008; 65 (5): 629-32.
- 40 Antoine JC, Camdessanché JP, Absi L, Lassablière F, Féasson L. Devic disease and thymoma with anti-central nervous system and antithymus antibodies. *Neurology* 2004; 62 (6): 978-80.
- 41 Frasquet M, Bataller L, Torres-Vega E, Durán-Moreno M, García-Verdugo JM, Sevilla T, et al. Longitudinally extensive transverse myelitis with AQP4 antibodies revealing ovarian teratoma. *J Neuroimmunol* 2013; 263 (1-2): 145-7.
- 42 Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci* 2009; 280 (1-2): 22-8.
- 43 Shimizu Y, Fujihara K, Kubo S, Takahashi T, Misu T, Nakashima I, et al. Therapeutic efficacy of interferon β -1b in Japanese patients with optic-spinal multiple sclerosis. *Tohoku J Exp Med* 2011; 223 (3): 211-4.
- 44 Kira J, Matsushita T, Isobe N, Ishizu T. Opticospinal multiple sclerosis in Japanese. *Neurol Asia* 2008; 13: 167-73.
- 45 Kikuchi S, Fukazawa T. "OSMS is NMO, but not MS": confirmed by NMO-IgG? *Lancet Neurol* 2005; 4 (10): 594-5.
- 46 Hauth MR, Schimrigk SK, Brune N, Chan A, Ahle G, Hellwig K, et al. Fulminant tumefactive multiple sclerosis: therapeutic implications of histopathology. *J Neurol* 2008; 255 (8): 1272-3.
- 47 Brück W, Popescu B, Lucchinetti CF, Markovic-Plese S, Gold R, Thal DR, Metz I. Neuromyelitis optica lesions may inform multiple sclerosis heterogeneity debate. *Ann Neurol* 2012; 72 (3): 385-94.

- 48 McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50 (1): 121-7.
- 49 Lee DH, Metz I, Berthele A, Stadelmann C, Brück W, Linker RA, et al. Supraspinal demyelinating lesions in neuromyelitis optica display a typical astrocyte pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2010; 36 (7): 685-7.
- 50 Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Nakashima I, Fujihara K, Lennon VA. OSMS is NMO, but not MS: proven clinically and pathologically. *Lancet Neurol* 2006; 5 (2): 110-1.
- 51 Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol* 2014; 71 (3): 276-83.
- 52 Berger T, Reindl M. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356 (18): 1888-9; author reply 1888-9.
- 53 Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014; 82 (6): 474-81.
- 54 Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14 (9): 1157-74.
- 55 Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112 (Pt 1): 133-46.
- 56 McKeon A, Lennon VA, Lotze T, Tenenbaum S, Ness JM, Rensel M, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology* 2008; 71 (2): 93-100.
- 57 Lu Z, Zhang B, Qiu W, Kang Z, Shen L, Long Y, et al. Comparative brain stem lesions on MRI of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *PLoS One* 2011; 6 (8): e22766.
- 58 Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007; 68 (8): 603-5.
- 59 Banwell B, Tenenbaum S, Lennon VA, Ursell E, Kennedy J, Bar-Or A, et al. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology* 2008; 70 (5): 344-52.
- 60 Nijeholt GJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, van Waesberghe JH, Polman C, Scheltens P, et al. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998; 121 (Pt 4): 687-97.
- 61 Bieniek M, Altmann DR, Davies GR, Ingle GT, Rashid W, Sastre-Garriga J, et al. Cord atrophy separates early primary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77 (9): 1036-9.
- 62 Cheng C, Jiang Y, Chen X, Dai Y, Kang Z, Lu Z, Peng F, Hu X. Clinical, radiographic characteristics and immunomodulating changes in neuromyelitis optica with extensive brain lesions. *BMC Neurol* 2013; 13: 72.
- 63 Klawiter EC, Alvarez E 3rd, Xu J, Paciorkowski AR, Zhu L, Parks BJ, Cross AH, Naismith RT. NMO-IgG detected in CSF in seronegative neuromyelitis optica. *Neurology* 2009; 72 (12): 1101-3.
- 64 Di Pauli F, Mader S, Rostasy K, Schanda K, Bajer-Kornek B, Ehling R, et al. Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating diseases. *Clin Immunol* 2011; 138 (3): 247-54.

- 65 Huppke P, Rostasy K, Karenfort M, Huppke B, Seidl R, Leiz S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients. *Mult Scler* 2013; 19 (7): 941-6.
- 66 Lange AP, Sadjadi R, Zhu F, Alkatie S, Costello F, Traboulsee AL. Spectral-domain optical coherence tomography of retinal nerve fiber layer thickness in NMO patients. *J Neuroophthalmol* 2013; 33 (3): 213-9.
- 67 Bichuetti DB, de Camargo AS, Falcão AB, Gonçalves FF, Tavares IM, de Oliveira EML. The retinal nerve fiber layer of patients with neuromyelitis optica and chronic relapsing optic neuritis is more severely damaged than patients with multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol* 2013; 33 (3): 220-4.
- 68 Gelfand JM, Cree BA, Nolan R, Arnow S, Green AJ. Microcystic inner nuclear layer abnormalities and neuromyelitis optica. *JAMA Neurol* 2013; 70 (5): 629-33.
- 69 Kaufhold F, Zimmermann H, Schneider E, Ruprecht K, Paul F, Oberwahrenbrock T, Brandt AU. Correction: Optic Neuritis Is Associated with Inner Nuclear Layer Thickening and Microcystic Macular Edema Independently of Multiple Sclerosis. *PLoS One* 2013; 8 (10).
- 70 Park K-A, Kim J, Oh SY. Analysis of spectral domain optical coherence tomography measurements in optic neuritis: differences in neuromyelitis optica, multiple sclerosis, isolated optic neuritis and normal healthy controls. *Acta Ophthalmol* 2014; 92 (1): e57-65.
- 71 Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, Sato T, Ohashi Y, Zhao Z. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. *Neurology* 2005; 64 (4): 621-30.
- 72 Tanaka M, Tanaka K, Komori M. Interferon-beta(1b) treatment in neuromyelitis optica. *Eur Neurol* 2009; 62 (3): 167-70.
- 73 Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci* 2007; 252 (1): 57-61.
- 74 Kim S-H, Kim W, Li XF, Jung I-J, Kim HJ. Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorder? *Mult Scler* 2012; 18 (10): 1480-3.
- 75 Nakajima H, Hosokawa T, Doi Y, et al. Interferon-β1b Increases Th2 Response in Neuromyelitis Optica. *Int J Mol Sci* 2012; 13 (10): 12213-23.
- 76 Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kümpfel T, Linker RA, Hartung HP, et al.; Neuromyelitis Optica Study Group. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2012; 69 (2): 239-45.
- 77 Jurynczyk M, Zaleski K, Selmaj K. Natalizumab and the development of extensive brain lesions in neuromyelitis optica. *J Neurol* 2013; 260 (7): 1919-21.
- 78 Jacob A, Hutchinson M, Elson L, Kelly S, Ali R, Saukans I, et al. Does natalizumab therapy worsen neuromyelitis optica? *Neurology* 2012; 79 (10): 1065-6.
- 79 Krumbholz M, Meinl I, Kümpfel T, Hohlfeld R, Meinl E. Natalizumab disproportionately increases circulating pre-B and B cells in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71 (17): 1350-4.
- 80 Izaki S, Narukawa S, Kubota A, Mitsui T, Fukaura H, Nomura K. [A case of neuromyelitis optica spectrum disorder developing a fulminant course with multiple white-matter lesions following fingolimod treatment]. *Rinsho Shinkeigaku* 2013; 53 (7): 513-7.
- 81 Min J-H, 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 (1): 113-5.

[Índice]

{ Neuritis óptica y mielitis recurrente }

Autora: Cristina Llarena González¹

Editores: Rafael Arroyo González², Alfredo Rodríguez Antigüedad¹

¹ Servicio de Neurología. Unidad de Esclerosis Múltiple. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao

² Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Neuritis óptica recurrente

- 1/Introducción
- 2/Epidemiología
- 3/Etiopatogenia
- 4/Características clínicas
- 5/Diagnóstico diferencial
- 6/Abordaje diagnóstico
- 7/Tratamiento
- 8/Pronóstico

Mielitis recurrente

- 1/Introducción
- 2/Epidemiología
- 3/Características clínicas
- 4/Diagnóstico diferencial
- 5/Estrategia diagnóstica
- 6/Tratamiento
- 7/Pronóstico

Bibliografía

Resumen

La neuritis óptica (NO) y la mielitis son dos patologías que pueden presentarse de forma aislada o conjunta, y/o formando parte de una gran variedad de enfermedades que afectan al sistema nervioso central (SNC). Las secuelas que pueden dejar (ceguera, síndrome medular transverso) son especialmente graves; de ahí la importancia de un diagnóstico preciso y de un tratamiento específico temprano. Sin embargo, el diagnóstico diferencial de la NO y de las mielitis es muy extenso y, por ello, constituyen el objeto del presente capítulo.

La etiología de la NO y la mielitis puede ser idiopática, pero con mayor frecuencia son manifestaciones de enfermedades neurológicas frecuentes, como la esclerosis múltiple (EM), menos frecuentes pero que constituyen entidades nosológicas neurológicas, como la neuromielitis óptica (NMO), o bien forman parte de enfermedades sistémicas (autoinmunes, infecciosas, carenciales, etc.). Como ya se ha comentado, un diagnóstico preciso y temprano es de especial importancia para mejorar su pronóstico. Además, en muchas de estas enfermedades, estas manifestaciones pueden presentarse de forma recurrente durante su evolución clínica, e incluso ser el primer síntoma de la enfermedad, por lo que instaurar un tratamiento crónico, también de manera temprana, podría reducir el riesgo de estas recaídas. Por todo lo anterior, cuando atendemos a un paciente que debuta con una mielitis o NO, debemos realizar de manera temprana y protocolizada las exploraciones necesarias para descartar las posibles etiologías y, en el caso de que este esfuerzo sea infructuoso, establecer un adecuado seguimiento clínico.

Si bien, como ya se ha comentado, las NO y las mielitis pueden aparecer de forma conjunta en muchas enfermedades, en este capítulo se van a describir los síntomas de ambas por separado de cara a poder establecer un diagnóstico diferencial más amplio de cada una de ellas.

Neuritis óptica recurrente

1 / Introducción

La neuritis óptica (NO) se define como una enfermedad inflamatoria que afecta al nervio óptico, que puede aparecer de forma aislada (monofásica), recurrente o formando parte de un cuadro polisintomático, sin una etiología establecida o idiopática, o formar parte de gran variedad de enfermedades: autoinmunes sistémicas, infecciosas, metabólicas, granulomatosas, etc., aunque en la mayoría de las ocasiones la etiología más común es la desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), frecuentemente en el contexto de una esclerosis múltiple (EM)⁽¹⁾.

Es muy infrecuente que los pacientes presenten episodios repetidos de NO en ausencia de una enfermedad de base sistémica o neurológica conocida (EM, neuromielitis óptica [NMO], vasculitis, etc.). A esta entidad sin causa conocida se la denomina neuropatía óptica recidivante (NOR) y aún está poco descrita en la literatura, por lo que representa un reto especial en el diagnóstico. Dentro de este grupo se pueden identificar dos grupos distintos: el primero se denomina RION (neuropatía óptica inflamatoria recurrente), mientras que el segundo se denomina CRION (neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica)^(2,3).

El primer episodio de NO no permite establecer su naturaleza recurrente. Los antecedentes previos, hallazgos clínicos y paraclínicos deben registrarse de forma temprana, precisa y protocolizada para prevenir no sólo nuevas recaídas de NO sino también la evolución de las enfermedades crónicas que la pueden causar.

Cuando una NO se presenta en ausencia de otros síntomas o enfermedad, supone un reto diagnóstico y clínico. Una demora en el tratamiento adecuado, tanto de forma aguda como para prevenir la evolución de la enfermedad de base, puede implicar secuelas irreversibles. Ante la sospecha de una NO inflamatoria, está indicado el tratamiento temprano con corticoides a dosis elevadas.

Este capítulo intenta guiar al lector sobre cómo se debe abordar, desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico, el caso de un paciente cuya única y primera manifestación clínica es una NO.

2 / Epidemiología

Las NO son la causa más común de pérdida visual aguda unilateral en adultos jóvenes, sobre todo mujeres. La incidencia es de 1-5 por 100.000 habitantes/año y se presenta en todo el mundo, aunque la frecuencia puede variar en función de si la zona tiene una alta o baja prevalencia de cualquiera de las enfermedades a las que se asocia. Por ejemplo, la incidencia de NO es más alta en las poblaciones situadas en latitudes más elevadas, y más

baja en las regiones más cercanas al ecuador, al igual que la EM⁽¹⁾. En cambio, en Asia, la incidencia de NO es mayor que la incidencia de EM, en comparación con otros países como Estados Unidos y Europa occidental⁽⁴⁾.

Aproximadamente en el 10% de los casos la presentación es binocular y simultánea. Dado que estos casos son relativamente poco frecuentes, habrá que buscar causas menos comunes de NO⁽⁵⁾. Esta afectación se presenta de forma más común en niños de 12 a 15 años de edad; también se ha descrito mayor frecuencia de afectación binocular en individuos asiáticos y negros de Sudáfrica. En la edad pediátrica, la NOR (en el mismo nervio óptico o en el contralateral), sin otra evidencia que apoye el diagnóstico de EM, representa el 3% de los casos⁽⁶⁾. Sin embargo, esta cifra es sólo una aproximación, dado que existen muy pocas publicaciones que describan series de NOR.

3 / Etiopatogenia

La NO es, por definición, una inflamación del nervio óptico que deja como secuela una mayor o menor pérdida de axones y desmielinización. La patogenia de las NO es una disfunción del sistema inmunológico, bien como respuesta a una infección, en el contexto de una enfermedad autoinmune conocida o, como en el caso de las NOR, de etiología desconocida. En el caso de la EM y de la NOR, la inflamación del nervio óptico es inmunomediada, pero el mecanismo específico y el antígeno diana son desconocidos⁽⁷⁾. Sin embargo, la etiopatogenia en otras enfermedades es bien conocida; por ejemplo, en el lupus eritematoso sistémico (LES) la NO puede ser debida a vasculitis o a trombosis secundaria al síndrome de anticuerpos (Ac) antifosfolípido⁽⁸⁾, y en la NMO la diana antigénica de la respuesta inmune la constituyen los canales de agua de los astrocitos⁽⁹⁾. En cualquier caso, la presentación clínica y los hallazgos neurofisiológicos y radiológicos son semejantes.

4 / Características clínicas

Las NO se presentan generalmente de forma monocular. Los dos síntomas más comunes registrados en el Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT), uno de los registros más importantes de NO, son la disminución o pérdida de la agudeza visual y el dolor ocular⁽¹⁰⁾. El dolor ocular se produce hasta en un 92% de los casos y empeora con el movimiento del ojo. La aparición del dolor en general suele coincidir con la pérdida de la agudeza visual, y mejora junto con ésta.

La presentación clínica de la pérdida visual varía con la etiología, pero en la mayoría de los casos se desarrolla de forma aguda en un periodo de horas y días, con un pico en la primera o la segunda semana. Algunas etiologías asocian un curso más subagudo o incluso progresivo crónico. La intensidad de la pérdida visual es variable, aunque la mayor parte varía entre 20/25 y 20/190, con una media de 20/60⁽¹⁾.

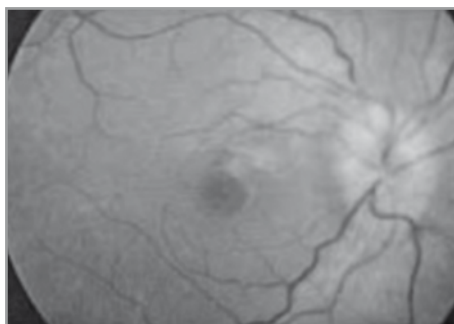


Figura 1. Papilitis con papiledema.

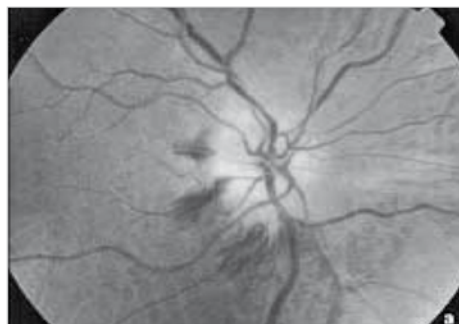


Figura 2. Hemorragia peripapilar en llama. Neuropatía óptica isquémica anterior.

Otras características comunes de las NO son:

- El defecto pupilar aferente o pupila de Marcus Gunn es un indicador extremadamente sensible de enfermedad de la vía visual anterior o pregeniculada que puede hallarse incluso con agudeza visual normal, siempre y cuando el ojo contralateral esté sano. Al iluminar la pupila de un ojo a otro, la pupila del ojo afectado no sólo no se contrae sino que se dilata; de ahí el nombre de respuesta paradójica a la luz⁽¹⁾.

- El defecto del campo visual en las NO se presenta típicamente como un escotoma central⁽¹⁾. Sin embargo, en el ONTT fueron identificados también defectos difusos, cecocentrales, altitudinales, hemianopsia, etc.⁽¹⁰⁾. No obstante, un defecto que se extiende hacia la periferia debería sugerir una lesión compresiva, mientras que un defecto altitudinal es más común en la neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA)⁽¹¹⁾.

- Papilitis con papiledema (**Figura 1**) (inflamación de la región anterior), borrando los márgenes del disco y con dilatación venosa, se ve en el fondo de ojo (FO) en un tercio de los pacientes^(1,10). Dos tercios de estos pacientes tienen neuritis retrobulbar (inflamación posterior) con un FO normal, sobre todo cuando se asocia a EM. La papilitis es más común en niños menores de 14 años y en ciertos grupos étnicos (negros sudafricanos y asiáticos surorientales)⁽⁴⁾. La hemorragia peripapilar es rara pero suele aparecer en la NOIA⁽¹¹⁾ (**Figura 2**).

- Pueden aparecer también fotopsias o fosfenos (hasta en un 30% de los casos registrados en el ONTT)⁽¹⁰⁾, percepción alterada del movimiento y de la profundidad y disminución de la sensibilidad al contraste. Por ello, en la actualidad es frecuente valorar la agudeza visual con un optómetro de bajo contraste (**Figura 3**).

- La pérdida o disminución para la visión de los colores o discromatopsia es un síntoma muy específico de la patología del nervio óptico, sobre todo para el color rojo (se objetivó en el 88% de los pacientes del ONTT)⁽¹⁰⁾. Puede incluso estar presente en pacientes que tienen conservada la agudeza visual.

- Otros signos de inflamación como la periflebitis retiniana se puede encontrar hasta en el 12% de los casos e implican un alto riesgo de EM⁽¹⁾ (**Figura 4**). La uveítis es poco común y es un hallazgo más típico de infecciones y otras enfermedades autoinmunes.

Los pacientes con antecedentes de NO pueden experimentar exacerbaciones temporales de la visión en relación con el aumento de la temperatura corporal (calor, ejercicio físico,



Figura 3. Test de sensibilidad al contraste.

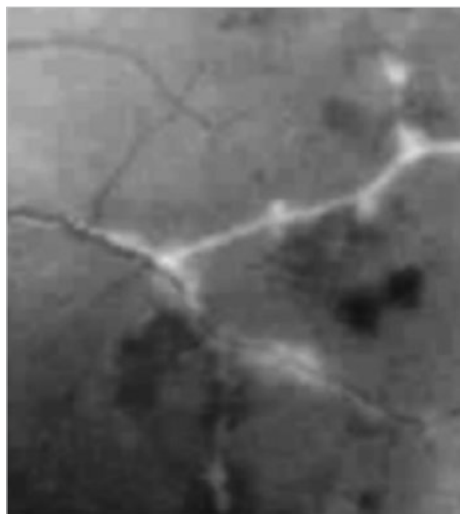


Figura 4. Periflebitis retiniana.

etc.), denominado fenómeno de Uhthoff; este fenómeno refleja los cambios en la velocidad de conducción por el nervio óptico desmielinizado provocados por la temperatura⁽¹⁾.

Existen signos ópticos clínicos (palidez papilar en la funduscopía, alteración de los potenciales evocados, o atrofia de la retina en la tomografía por coherencia óptica [TCO]) que pueden persistir incluso después de la recuperación visual completa desde el punto de vista subjetivo⁽¹⁰⁾. Estos mismos signos en un paciente sin antecedentes clínicos de NO pueden sugerir un ataque previo subclínico. Cuando un paciente se presenta con un posible primer brote sugestivo de EM en otra localización, la aparición de estos signos subclínicos podría apoyar el diagnóstico de una EM por diseminación temporal y espacial.

5 / Diagnóstico diferencial

El primer paso diagnóstico es identificar si el paciente presenta una pérdida de visión atribuible a una inflamación del nervio óptico u otros problemas oculares, de etiología isquémica, degenerativa, etc.; y, en segundo lugar, establecer las posibles etiologías de una neuropatía óptica inflamatoria. Los posibles diagnósticos a considerar son numerosos (Tabla 1), pero el diagnóstico diferencial de una NO debe centrarse inicialmente en la información clínica y la exploración física, que podría orientar hacia algunas etiologías concretas: edad, sexo, antecedentes personales, síntomas acompañantes a la pérdida de visión (dolor, papilitis en el examen del FO), u otros síntomas neurológicos o sistémicos. La naturaleza recurrente de la NO no podrá establecerse obviamente en el primer episodio, salvo que las pruebas complementarias permitan establecer un diagnóstico de certeza. En la Tabla 2 se resume el diagnóstico diferencial de las principales causas de neuropatía óptica.

Tabla 1. Causas de neuropatía óptica

Inflamatoria:
<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática monofásica • Esclerosis múltiple • Neuromielitis óptica • Idiopática recidivante • Crónica recidivante • Encefalomiélitis aguda diseminada • Enfermedades autoinmunes sistémicas: lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, síndrome de Sjögren, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behçet • Parainfecciosa/Posvacunal: sarampión, paperas, varicela, gripe, Epstein-Barr, micoplasma • Paraneoplásicas: encefalomiélitis paraneoplásica • Sarcoidosis
Isquémica: neuropatía óptica isquémica posterior y anterior (arterítica y no arterítica)
Infecciosa: cualquier causa de meningitis, virus del oeste del Nilo, citomegalovirus, herpes <i>simplex</i> y zóster, tuberculosis, enterovirus, hepatitis, criptococo, <i>Bartonella</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , lúes, <i>Borrelia</i> , hongos, toxoplasma, sinusitis paranasal. . .
Genética/Hereditaria
<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía óptica hereditaria de Leber • Atrofia óptica autosómica dominante de Kjer
Compresiva
<ul style="list-style-type: none"> • Tumores: craneofaringioma, meningioma, adenoma pituitario, glioma del nervio óptico, linfoma, metástasis • Abscesos, mucocelos • Aneurismas arteriales (carótido-oftálmicos) • Oftalmopatía distiroidea • Pseudotumor orbitario • Hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor <i>cerebri</i>)
Tóxico-metabólica
<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos: etambutol (el más frecuente), cloranfenicol, ciclosporina, vitamina A, estreptomycin, isoniazida, penicilamina, digitálicos, cloroquina, antabus, tetraciclina, infliximab, bevacizumab, sildenafil, amiodarona, vigabatrina, clorpromacina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo • Tóxicos: plomo, tolueno, metanol, tabaco, alcohol • Carencial: vitaminas B12, B1, B6 y ácido fólico • Radiación ionizante
Traumática

Pérdida de visión no relacionadas con la neuritis óptica

- Existen diferentes causas de pérdida visual brusca no relacionadas con patología del nervio óptico que habría que descartar: oclusiones vasculares retinianas arteriales o venosas, hemorragias vítreas, desprendimiento de retina, glaucoma, maculopatías, etc.

- Una mención aparte merece la enfermedad de Eales, que aunque no es una NO debe incluirse en su diagnóstico diferencial⁽¹²⁾. Es una enfermedad infrecuente, de etiología desconocida, presumiblemente una vasculitis (venulitis) autoinmune, que se caracteriza por hemorragias vítreas y retinianas de repetición. La única afectación extraocular

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las principales causas de neuropatía óptica

	NOD	NOIA-NA	NOIA-A	Compresiva/ Infiltrativa	Tóxico- metabólica	Hereditaria	HTIC	Inflamatorias	Respondedoras a corticoides	Infecciosas
Edad	15-45	> 50	> 70	30-40	Sin predilección	Temprana	Sin predilección	Infancia	Adulto	Sin predilección
Lateralidad	Unilateral	Unilateral	Uni- o bilateral	Unilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Uni- o bilateral	Bilateral	Uni- o bilateral
Pérdida visual	De horas a días	Aguda	Aguda	Progresiva	Lentamente progresiva	Subaguda	En etapas avanzadas	Progresiva	Progresiva	Aguda
Dolor	Sí	No	Sí (región temporal)	No	No	No	Sí (cefalea)	No	Dolor intenso	No
Visión de colores	Alterada	Frecuentemente conservada	Frecuentemente conservada	Alterada	Alterada tempranamente	Alterada	En estadios avanzados	Alterada	Alterada	Alterada
Escotoma	Central	Altitudinal	Altitudinal	Variable	Cecocentral	Cecocentral	Mancha ciega			
Fondo de ojo	Normal o edema de papila	Papilitis y hemorragia peripapilar	Normal o disco pálido	Variable	Hiperémica	Pseudoedema	Edema de papila	Estrella macular	Edema	Edema y severa reacción vítreo
Pronóstico visual	Bueno: la mayoría de los pacientes recuperan	Pobre: sólo recuperan el 40% de los pacientes; riesgo de recurrencia contralateral	Puede evolucionar a ceguera si no se trata rápidamente	Variable: depende de la causa	Posible mejoría, pero generalmente adverso	Adverso	Adverso si no respuesta al tratamiento	Recuperación espontánea	Remisión con inmunosupresión	Variable
Causas o enfermedad sistémica asociada	EM, idiopática	Hipertensión arterial y diabetes mellitus	Arteritis de células gigantes	Tumores, aneurismas...	Carencial, tabaco, alcohol...	Enfermedad mitocondrial	Obesidad, anticonceptivos, fármacos...	Postinfecciosa, posvaccinal, EAD...	LES, sarcoidosis, Behçet, CRION...	Sífilis, VIH, Lyme...

CRION: neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica; EAD: encefalomielitis aguda diseminada; EM: esclerosis múltiple; HTIC: hipertensión intracraneal; LES: lupus eritematoso sistémico; NOD: neuritis desmielinizante; NOIA-A: neuropatía óptica isquémica anterior arteriética; NOIA-NA: neuropatía óptica isquémica anterior no arteriética; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

que se ha descrito, aunque muy infrecuentemente, es la neurológica, que en ocasiones puede plantear el diagnóstico diferencial con un primer brote de EM. Desde el punto de vista clínico se caracteriza, como las NO, por la pérdida de visión aguda indolora, recurrente, con afectación de ambos ojos en el mismo o diferentes episodios. Es una enfermedad que se presenta en la juventud y es más frecuente en el subcontinente indio. La angiografía con fluoresceína es la principal prueba diagnóstica.

Neuropatía óptica no inflamatoria

- **Neuropatía óptica de Leber.** Es una enfermedad hereditaria mitocondrial que cursa clínicamente con una pérdida visual indolora aguda o subaguda de la visión central. El comienzo suele ser asimétrico, aunque se puede manifestar de forma bilateral en el 25% de los casos. Cuando comienza de forma unilateral, el ojo contralateral se afecta usualmente dentro de las 6-8 semanas posteriores. La afectación monocular es excepcional. La base patogénica es la degeneración de las neuronas ganglionares de la retina y sus axones. La edad de comienzo suelen ser los 15-35 años y es más frecuente en varones. No tiene ningún tratamiento conocido, cursa con una pérdida de visión severa permanente, siendo mínima la posibilidad de recuperación visual. El diagnóstico se basa en la demostración de la mutación genética en el ADN mitocondrial⁽¹³⁾. Se ha descrito afectación extraocular con la presencia de arritmias, neuropatía periférica, distonía, miopatía y mioclonías, así como superposición con otros síndromes como el MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios parecidos a un accidente cerebrovascular) y el síndrome de Leigh. Se ha demostrado una asociación de mujeres portadoras de la mutación m.11778G>A con desmielinización; estas mujeres desarrollaron clínica y neuroimágenes con características indistinguibles de una EM⁽¹⁴⁾. También recientemente se ha descrito un caso de una mujer con la mutación anteriormente mencionada, con afectación óptica y medular y Ac antiacuaporina 4 (anti-AQP4) positivos⁽¹⁵⁾.

- **Neuropatía óptica infecciosa.** Es el resultado de una infección directa por virus, bacterias y hongos. Es importante tener en cuenta el estado de inmunocompetencia o inmunosupresión del individuo afecto de cara a sospechar el agente causal: *Borrelia*, lúes, *Bartonella* y herpes *simplex* aparecen en inmunocompetentes; tuberculosis, toxoplasma y citomegalovirus en inmunosuprimidos. En general, se presenta con disminución de la agudeza visual de instauración rápida, alteración de los reflejos fotomotores, del campo visual y edema de papila con abundantes exudados céreos y hemorragias peripapilares. En ocasiones es difícil distinguirla de una NO parainfecciosa, en la que el daño del nervio óptico es secundario a la respuesta inmune y acontece de 1 a 3 semanas tras el proceso infeccioso.

- **Neuropatías ópticas tóxicas y nutricionales.** Representan las causas más frecuentes de las neuropatías ópticas bilaterales, sobre todo en adultos. Cursan con pérdida visual central, habitualmente progresiva, indolora y discromatopsia. La etiología más frecuente es el consumo excesivo de alcohol y tabaco, pero también están descritos otros tóxicos o defectos nutricionales como la amiodarona, el etambutol, el cloranfenicol, el metanol, el tamoxifeno, la radiación y el déficit de vitaminas del complejo B y ácido fólico. En algunas ocasiones el deterioro visual puede ser limitado en el caso de que se retire a tiempo el tóxico o se suplemente el déficit⁽¹⁶⁾. En la **Tabla 1** se describen más tóxicos implicados.

- **NOIA.** Cursa con pérdida de visión monocular originada por infarto del disco óptico secundario a insuficiencia vascular en el territorio de las arterias ciliares posteriores. Es típicamente altitudinal, con afectación más frecuente del hemicampo inferior. Difiere de la etiología inflamatoria en la forma de presentación, que es más brusca, y en la edad (adultos mayores de 50 años). Raramente cursa con dolor ocular, y la recuperación a largo plazo es mínima. Según el mecanismo patogénico de la isquemia, se clasifica en arterítica y no arterítica. La no arterítica es la forma más frecuente (90% de los casos) y tiene una incidencia estimada de 2,3-10,2/100.000 habitantes; se acompaña de papilitis y hemorragias en el FO, y se asocia a diabetes mellitus, hipertensión u otros factores de riesgo vascular. La NOIA arterítica representa el 5% de los casos y suele asociarse con otras manifestaciones clínicas relacionadas con la arteritis de células gigantes, tales como cefalea, claudicación mandibular, hipersensibilidad del cuero cabelludo o del área temporal, artralgias, etc. Se trata de una urgencia oftalmológica por el potencial riesgo de ceguera permanente si no se administran corticoides de forma precoz⁽¹¹⁾.

Neuritis óptica potencialmente recidivante en el contexto de otras enfermedades

Enfermedades neurológicas

- **Encefalomiелitis aguda diseminada (EAD).** La EAD es una enfermedad inflamatoria desmielinizante, poco común, tradicionalmente monofásica, caracterizada por la desmielinización multifocal de la sustancia blanca cerebral y de la médula espinal (ME), y entre otras manifestaciones clínicas es característico que provoque una NO bilateral y simultánea. Casi siempre se acompaña de encefalopatía. La EAD se presenta sobre todo en niños y suele estar relacionada temporalmente con un antecedente infeccioso o vacunal, aunque éste no es un criterio necesario para su diagnóstico. En ocasiones, aunque de forma muy infrecuente, puede cursar de forma recurrente, por lo que puede plantear el diagnóstico diferencial con una EM. A diferencia de ésta, las recaídas en la EAD ocurren en los meses siguientes al primer episodio, no implican la aparición de nuevas lesiones ni la reactivación de lesiones previas, y con frecuencia están desencadenadas por un estímulo inmunológico (vacunaciones e infecciones). La imagen por resonancia magnética (IRM) es muy importante para su diagnóstico diferencial, ya que en ella aparecen lesiones multifocales, grandes, bilaterales y asimétricas, junto con una afectación medular extensa, que habitualmente captan contraste de manera universal; la afectación talámica y de los ganglios basales es característica. La presencia de bandas oligoclonales (BOC) de inmunoglobulina G (IgG) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es excepcional y suelen desaparecer con el paso del tiempo⁽¹⁷⁾.

- **EM.** La NO unilateral es la forma de presentación de una EM en el 15-20% de los pacientes y se produce en el 50% de los casos en algún momento durante el curso de la enfermedad⁽¹⁾. Los adultos con NO desmielinizante recurrente tienen un mayor riesgo de desarrollar EM; en los niños más pequeños el riesgo de EM es muy reducido. Cuando estos episodios de recurrencia acontecen en rápida sucesión y la RM cerebral

no presenta lesiones, debemos pensar en una NMO o en una NOR^(3,18,19). En la cohorte del ONTT, el riesgo global de EM al cabo de 15 años fue del 50%, presentando una fuerte asociación con la presencia o no de lesiones en la IRM cerebral; la probabilidad sin lesiones fue del 25% frente al 72% si presentaban al menos una lesión. El riesgo fue más alto en los primeros 5 años y después disminuyó, aunque permanecía a lo largo de los 15 años de observación en los pacientes que tenían alteraciones en la IRM basal. Entre los pacientes sin EM a los 10 años, el riesgo de desarrollarla a los 15 años fue del 32% si había lesiones iniciales y sólo del 2% si la IRM era normal⁽¹⁹⁾. También se observó que, entre los pacientes que no presentaban lesiones en la IRM, el riesgo de conversión a EM fue mayor para las mujeres.

Pirko *et al.*, de la Clínica Mayo, en su serie de pacientes con NO recurrentes, observaron que la tasa de conversión a 5 años para EM fue del 14,4%. Esta última tasa aumentaba hasta el 40% cuando los individuos presentaban 2 o más lesiones sugestivas de EM en la IRM. La tasa de conversión de los pacientes que recibieron tratamiento corticoideo frente a los que no fueron tratados fue del 19,4% frente al 44,4%. En este estudio no se encontraron diferencias en la tasa de conversión a EM entre los tratados por vía intravenosa (i.v.) y los tratados por vía oral (v.o.)⁽¹⁸⁾. En el ONTT, la mediana de tiempo desde el episodio de NO hasta el diagnóstico de la EM fue de 3 años⁽¹⁹⁾.

Como se acaba de exponer, la presencia de lesiones desmielinizantes en la IRM cerebral es el predictor más fiable de conversión a EM⁽²⁰⁾, pero también son predictores la presencia de alteraciones en los potenciales evocados motores y somatosensoriales, la presencia de BOC en LCR (riesgo relativo de 1,3)^(19,21) y la asociación con determinados alelos del complejo HLA de clase II, como el alelo DR2, con un 12% más de riesgo en el grupo que lo presenta. También los alelos HLA de clase I A23 y B1 se asocian con mayor probabilidad de conversión a EM⁽²²⁾.

- **NMO.** Otra entidad que cursa con NO bilateral recurrente es la NMO. Se han detectado Ac anti-AQP4 (IgG-NMO) en el 25% de los pacientes que debutan con una NO recurrente o simultánea; su presencia se asocia a un alto riesgo de recurrencia o conversión a NMO⁽²³⁾. Pirko *et al.* en su serie encontraron que la tasa de conversión a 5 años para la NMO fue del 12,5%. En esta cohorte, el tiempo desde la NO hasta la conversión a NMO fue de $2,3 \pm 1,6$ años frente a $5,3 \pm 4,3$ años para EM. Además, se observó que las recurrencias de NO durante los 2 primeros años fueron mayores en el grupo que finalmente desarrolló una NMO en vez de una EM. Además, los pacientes que finalmente fueron diagnosticados de NMO tuvieron NO más graves y con mayores secuelas que los demás⁽¹⁸⁾. El principal reto diagnóstico de esta patología se da en los casos que debutan con una NO, con IRM y resto de estudio diagnóstico normal y en los que los IgG-NMO son negativos. Esto puede plantear un retraso tanto diagnóstico como terapéutico, que redundará en nuevas recurrencias que podrían dejar graves secuelas (*de esta patología se habla más ampliamente en el Capítulo 1 de esta monografía*).

- **Otras enfermedades neurológicas.** De forma mucho más infrecuente, se han descrito casos de NO recurrente asociada a encefalitis con Ac anti-NMDA y anti-MOG (estos últimos Ac hay que tenerlos en cuenta en aquellos cuadros clínicos compatibles con EAD y NMO con IgG-NMO negativos)⁽²⁴⁾, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, síndrome de Guillain-Barré (SGB), inmunodeficiencia común variable, síndrome hipereosinofílico primario, etc.

Enfermedades sistémicas

Las enfermedades del tejido conectivo como el LES, el síndrome antifosfolípido primario, el síndrome de Sjögren (SS), la enfermedad de Behçet, o enfermedades inflamatorias sistémicas como la sarcoidosis o el Wegener, pueden presentar NO durante su evolución, incluso ser la primera manifestación de la enfermedad. La NO suele ser unilateral y para distinguirla de otras etiologías son necesarias la realización de IRM cerebral y medular, estudio del LCR y, lo más importante, detección de auto-Ac en suero y LCR, cuya positividad orientará el diagnóstico de una u otra entidad (ANA [Ac antinucleares], ANCA [Ac citoplasmáticos antineutrófilos], anticardiolipina, antifosfolípico, ECA [enzima de conversión de la angiotensina], anticoagulante lúpico, anti-Ro, anti-La, etc.)⁽¹⁾.

Neuritis óptica recidivante de etiología no conocida

La NOR es una entidad nosológica recientemente descrita, de causa desconocida y que no se asocia a ninguna otra patología conocida⁽²⁾. La prevalencia con la que se presentan estos episodios recurrentes (en un solo ojo o en ambos, bien de forma secuencial o simultánea), con estudio etiológico negativo, es del 3-5% en los primeros 5 años, pero, al igual que ocurre con las formas de NO monofásica, las NOR pueden progresar con el tiempo a enfermedades desmielinizantes del SNC. Los estudios de historia natural de NOR han demostrado un riesgo global menor de progresión a EM que la encontrada en el ONTT (14,4% a los 5 años y 29% a los 10 años). Las cifras de conversión hacia NMO en los primeros 5 años varían en los diferentes estudios desde un 12% a un 20%, pero recientemente se ha observado que esta tasa es más alta (50%) en aquellos pacientes con IgG-NMO positivos frente al 10% de los seronegativos. En un estudio retrospectivo de NOR a 8 años recientemente publicado, se observó una tasa de conversión a EM del 20-30%, para NMO un 12%, y un 5-10% para patología autoinmune sistémica⁽²⁾.

Se han descrito 2 formas totalmente independientes de NOR: una inflamatoria crónica recidivante o CRION (32%), y una recurrente inflamatoria no progresiva o RION (68%). En el RION existe mejoría y estabilidad de la función visual entre recaídas, mientras que en el CRION existe un mayor grado de disminución de la agudeza visual, se acompaña de un intenso dolor que puede persistir incluso tras la recuperación de los síntomas y suele existir una escasa recuperación de la agudeza visual entre recaídas, lo que le confiere un comportamiento progresivo. El CRION se caracteriza, además, por afectación bilateral, generalmente secuencial, de instauración subaguda, pudiendo ser el periodo de latencia incluso de años. También puede presentarse la afectación bilateral de forma simultánea pero es más infrecuente. A pesar de la severidad de la pérdida visual, la TCO no aparece tan severamente afectada como cabría esperar, lo que sugiere un mecanismo fisiopatológico subyacente diferente a la inflamación clásica observada en el RION. Otra característica del CRION es la dependencia a corticosteroides; éstos inducen una rápida respuesta clínica, pero se producen frecuentes recurrencias tras la supresión de los mismos, por lo que se requiere tratamiento prolongado con corticoides a dosis medias-bajas para evitar recaídas o terapia inmunosupresora (metotrexato, azatioprina, ciclofos-

famida, clorambucilo o micofenolato). En la actualidad no existen estudios a largo plazo concluyentes sobre la duración e intensidad de la inmunosupresión requerida. El CRION se ha descrito histológicamente como una enfermedad granulomatosa similar a la neurosarcoidosis aunque focal y sin evidencia de diseminación de lesiones a lo largo del tiempo. La IRM no muestra alteraciones salvo por el realce del nervio óptico, no aparecen BOC en el LCR, la analítica de sangre es normal y los IgG-NMO son negativos^(2,3).

Neuritis óptica idiopática monofásica

Se denominan NO idiopática monofásica aquellos casos de NO inflamatoria no asociada a ninguna otra patología y que no presentan recurrencias. Es una patología muy frecuente durante los primeros años (sólo se han descrito recurrencias en el 3-5% en los 5 primeros años)⁽²⁾, pero esta prevalencia disminuye con el paso del tiempo por la conversión a otras patologías como la EM, la NMO, etc. (formas latentes). En el estudio ONTT, se observó que el porcentaje de no convertidores a 10 años era del 40%⁽¹⁹⁾.

6 / Abordaje diagnóstico

Una adecuada anamnesis y exploración clínica orientada a la búsqueda de datos característicos de los posibles diagnósticos diferenciales de una NO puede aportarnos una aproximación diagnóstica precisa, rápida y eficiente. Por ejemplo, en el caso de un niño de corta edad, las causas más frecuentes de una NO son las causas infecciosas o postinfecciosas; en el caso de una mujer joven, habría que descartar enfermedades reumáticas y sobre todo una EM⁽¹⁾. Cuando la NO es bilateral y simultánea, los diagnósticos más probables son la EAD, neuropatía óptica de Leber, CRION y NMO. En la **Tabla 2** se establece el diagnóstico diferencial de las principales causas de NO. Como ya se ha comentado anteriormente, el examen del FO es imprescindible en la evaluación clínica de una NO y en muchas ocasiones nos puede dar una aproximación etiológica⁽¹⁰⁾.

Si con la historia y exploración clínica no tenemos una aproximación a la etiología, el diagnóstico que debemos descartar en primer lugar es la EM. Las pruebas que deben realizarse en estos casos, para descartar una EM o síndrome clínico aislado (CIS), o diagnosticar otras posibles etiologías son:

- El estudio mediante IRM del cerebro y las órbitas con contraste de gadolinio proporciona información imprescindible de cara a establecer con certeza el diagnóstico de NO aguda, y el hallazgo de lesiones en el cerebro nos aproxima al riesgo de padecer una EM u otras enfermedades (por ejemplo, vasculitis) (**Figura 5**). La realización temprana de una IRM del nervio óptico con gadolinio permite demostrar la inflamación del nervio óptico en un 95% de los pacientes con NO. La extensión longitudinal de la afectación del nervio óptico por IRM se correlaciona con la discapacidad y un peor pronóstico de la función visual. La señal de anormalidad en el nervio persiste incluso después de la recuperación visual y, por ejemplo,

en el caso de la EM, está presente hasta en el 60% de los pacientes que no cuentan con un historial clínico de NO⁽²⁰⁾.

A menudo en la IRM se demuestran lesiones en la sustancia blanca cuyas características morfológicas típicas y localización pueden ser sugestivas de EM. La prevalencia de estas lesiones varía sustancialmente entre los pacientes con NO (del 23% al 75%)⁽²⁰⁾. En el ONTT, casi el 40% de los pacientes tenían lesiones en IRM⁽¹⁰⁾, pero en ocasiones los hallazgos radiológicos orientan a otras etiologías (EAD, NMO, etc.)⁽²⁵⁾.

El rendimiento de la IRM medular es bajo en pacientes no seleccionados. Se han encontrado anomalías en la IRM de médula sólo en un 4% de los pacientes con NO y RM de cráneo normal⁽²⁶⁾, aunque es de suma importancia para el diagnóstico de la EM y la NMO.

- La **punción lumbar (PL)**, como en el caso de la IRM, es una prueba complementaria imprescindible en los pacientes con NO, principalmente por su elevada rentabilidad para el diagnóstico de la EM y para descartar datos de inflamación de otra etiología (por ejemplo, vasculitis) u otras enfermedades (por ejemplo, infiltración tumoral). En el conjunto de las NO se encuentran anomalías en el LCR en aproximadamente un 60-80% de los casos⁽¹⁾. La presencia de BOC de IgG se asocia a un elevado riesgo de padecer EM⁽²¹⁾.

- Los **potenciales evocados visuales (PEV)** ayudan a establecer el diagnóstico diferencial entre una NO desmielinizante y una axonal. Cuando se registra un retraso en la onda P100, implica que existe desmielinización del nervio óptico, lo que aparece en más del 65% de los pacientes⁽¹⁾.

- La **TCO** mide el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y detecta adelgazamiento (pérdida axonal) en la mayoría de los pacientes (85%) con NO a partir de los 3-6 primeros meses de haberla padecido. Sin embargo, su utilidad a día de hoy como herramienta pronóstica temprana está limitada. Diversos estudios han encontrado una mayor severidad de la lesión del nervio óptico visto por TCO en los pacientes que luego desarrollan NMO que en los que desarrollan EM⁽²⁷⁾.

- La **analítica de la sangre** no rutinaria debe estar orientada en base a la sospecha etiológica basada en la historia y exploración clínica. Ante la más leve incertidumbre se debe realizar un despistaje de enfermedades autoinmunes sistémicas (ANA, ANCA, ECA, velocidad de sedimentación globular [VSG], proteína C reactiva, Ac anticardiolipina, factores del complemento, cuantificación de inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM, y anticoagulante lúpico)⁽¹⁾, enfermedades autoinmunes neurológicas (Ac anti-MOG y Ac anti-AQP4), enfermedades endocrinometabólicas (vitamina B12, ácido fólico, T4),

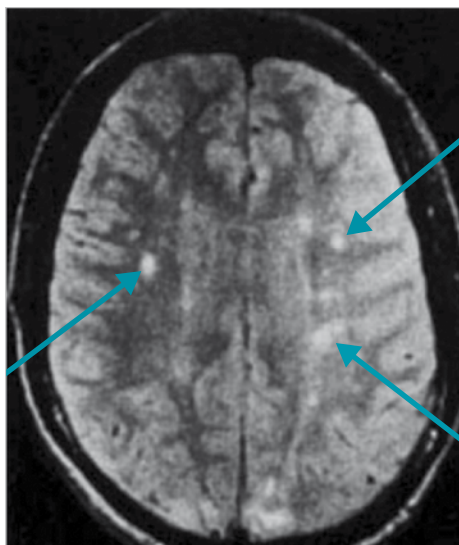


Figura 5. Vasculitis secundaria a enfermedad autoinmune sistémica.

infecciosas (serología frente a *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes virus...).

- Otras pruebas diagnósticas irán dirigidas en función de los resultados previos.

7 / Tratamiento

El tratamiento agudo de la NO depende de la patogenia (inflamatoria o no), y el tratamiento crónico para prevenir recurrencias dependerá de la etiología; de ahí la importancia de realizar un diagnóstico lo más preciso y temprano posible.

Tratamiento agudo de las neuritis ópticas inflamatorias

Ante la sospecha de una NO inflamatoria, aún sin un diagnóstico etiológico, está indicado el tratamiento inmediato (tras haber realizado todas las extracciones de sangre y LCR necesarias para el diagnóstico e IRM si fuera posible) con corticoides i.v. (metilprednisolona a dosis de 1 g durante 3-5 días), seguido o no, en función de la gravedad de la pérdida de visión, de prednisona por v.o.⁽²⁸⁾. En el ONTT, se vio que el tratamiento con dosis altas de corticoides i.v. seguido de una pauta descendente por vía v.o. aceleraba la recuperación de la función visual, lo que no sucedía con el tratamiento únicamente con prednisona por vía v.o. Estos resultados se contraponen a los obtenidos más recientemente, en los que no se demuestra que la vía i.v. sea superior a la v.o.⁽²⁹⁾. Sin embargo, el tratamiento con corticoides no ha demostrado beneficio clínico significativo a largo plazo con respecto al pronóstico de la recuperación visual; en el estudio ONTT se comparó la metilprednisolona i.v. seguida de prednisona por vía v.o., con prednisona v.o. sólo y placebo y, al cabo de 1 año, no había diferencias clínicamente significativas en la recuperación de la visión entre los pacientes de los tres brazos del estudio⁽³⁰⁾. Aunque en algunos estudios se había encontrado que el tratamiento con metilprednisolona i.v. seguido de prednisona v.o. en el primer episodio retrasaba la conversión a EM durante los primeros 2 años, este efecto sólo se observó en pacientes con IRM basales patológicas y duró tan sólo 2 años, dado que ya en el cuarto año la conversión a EM se igualó en los 3 grupos. Los pacientes de la cohorte del ensayo ONTT seguida a 15 años no presentaron diferencias significativas en el riesgo de desarrollar EM entre los 3 grupos iniciales de tratamiento⁽¹⁹⁾. Este efecto sólo se observó en pacientes con IRM basales patológicas y duró tan sólo 2 años, dado que ya en el cuarto año la conversión a EM se igualó en los 3 grupos.

Puesto que el tratamiento corticoideo no va a modificar el pronóstico de la NO, los corticoides están indicados cuando la pérdida de visión es severa (agudeza visual < 20/40) o bilateral y, habitualmente, antes de que transcurra la primera semana desde el inicio de los síntomas.

En los casos de pérdida de visión grave y/o bilateral sin mejoría al tratamiento con corticoides, pueden valorarse otras alternativas terapéuticas (inmunoglobulinas inespecíficas i.v. o el recambio plasmático) utilizadas en enfermedades autoinmunes del SNC como la NMO y la EM. Sin embargo, en la actualidad no se conoce su eficacia en el tratamiento de la NO aislada.

Tratamiento para prevenir nuevos episodios de neuritis óptica

En caso de que el paciente tenga un diagnóstico de certeza, el tratamiento a largo plazo dependerá de la etiología (LES, NMO, etc.). En los casos de NO y alto riesgo de conversión a EM está indicado el tratamiento temprano con inmunomoduladores (interferón [IFN] β o acetato de glatirámico) puesto que retrasa el riesgo de un segundo brote⁽³¹⁾.

En ausencia de un diagnóstico etiológico, el primer episodio de NO aislada no precisa de un tratamiento para prevenir recaídas, que podrían no ocurrir. Cuando el paciente presenta más de un episodio de NO inflamatoria, se desconoce la etiología y no presenta otras manifestaciones sistémicas o neurológicas, el diagnóstico más probable es una NOR, que en el caso de que tuviera una evolución progresiva con el paso del tiempo se diagnosticaría como CRION y en estos casos está indicada la inmunosupresión a largo plazo⁽³⁾.

8 / Pronóstico

El ONTT confirmó que en la NO idiopática la visión comienza a mejorar espontáneamente (sin tratamiento) en las 3 primeras semanas. La mejoría puede continuar durante muchos meses y la mayoría de los pacientes (90%) recuperan la visión funcional en un año⁽¹⁹⁾. Sin embargo, la recuperación muchas veces no es completa y esto depende, en parte, del grado de afectación inicial (a mayor pérdida de visión, menor recuperación) y otras variables como la raza, la edad y la etiología. Las NO en los afroamericanos y sudafricanos tienen un peor pronóstico que en los caucásicos; los niños tienen un mejor pronóstico funcional que los adultos, aunque un 20% podría quedar con secuelas visuales⁽⁶⁾; y el pronóstico de las NO idiopáticas no recidivantes es habitualmente mejor que el de aquellas que se producen en la EM, la NMO o la CRION^(2,18,19).

Sin embargo, a pesar de una recuperación completa de la agudeza visual subjetiva o evaluada con un optómetro convencional, con otro tipo de exploraciones son detectables signos y síntomas subclínicos en la mayoría de los pacientes hasta 2 años más tarde o de manera definitiva. Por ejemplo, la atrofia del nervio óptico que refleja la pérdida axonal del nervio óptico permanece más allá de la recuperación visual, y se puede objetivar mediante la fundoscopia o de manera más precisa con una TCO (en este último caso, cuantificando la pérdida de axones de las células ganglionares de la retina). Los PEV suelen persistir retrasados en la mayoría (80%) de los pacientes tras la NO a pesar de la recuperación visual. Del mismo modo, el defecto pupilar aferente persiste en un 25% de los pacientes. En el ONTT se vio que en el 56% de los pacientes los defectos del campo visual se habían normalizado al primer año, y en el 73% a los 10 años⁽¹⁹⁾.

El peor pronóstico de recuperación visual, como ya se ha comentado, se reserva para los casos de NMO y CRION, tanto por el mayor grado de pérdida visual durante los episodios como por la severa degeneración axonal que se aprecia por TCO en el caso de la NMO, o por el comportamiento crónico progresivo observado en los pacientes con CRION⁽²⁾.

Mielitis recurrente

1 / Introducción

La mielitis transversa (MT) se define desde el punto de vista clínico como una mielopatía segmentaria causada por una inflamación aguda de la ME. Los criterios diagnósticos de MT incluyen: 1) disfunción medular motora, sensitiva o autonómica bilateral; 2) síntomas y signos de nivel sensitivo bilateral; 3) comprobación de inflamación medular por medio de la IRM o análisis del LCR; 4) síntomas que desde el inicio hasta el déficit máximo llevan desde horas hasta 21 días; y 5) exclusión de compromiso extraaxial⁽³²⁾.

La MT, al igual que pasaba con la NO, puede presentarse en el contexto de enfermedades autoinmunes restringidas al SNC o sistémicas, formando parte de un síndrome para-neoplásico o para-infeccioso, o ser de etiología desconocida o idiopática (MTI)⁽³²⁾.

Las lesiones de la ME pueden dejar secuelas muy graves desde el punto de vista funcional y con un impacto devastador en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Por esto, las mielopatías agudas deben ser consideradas como una urgencia médica.

Las MT recurrentes (MTR), en ausencia de una enfermedad de base, son muy infrecuentes y su diagnóstico sólo puede realizarse por exclusión y tras un largo seguimiento. Por ello, en este capítulo se describen las MT con especial atención al rápido diagnóstico diferencial y tratamiento de aquellas que pueden ser recidivantes, habitualmente en el contexto de una enfermedad de base conocida.

2 / Epidemiología

La MT se considera una patología poco frecuente, con una incidencia de entre 1 y 4 nuevos casos por millón de personas/año, aunque se describen incidencias extremadamente variables en función de su etiología⁽³²⁾. En los Estados Unidos de Norteamérica se diagnostican cada año aproximadamente unos 1.400 casos nuevos y en cualquier momento alrededor de 34.000 personas tienen una morbilidad clínica debido a la MT. Puede afectar a cualquier individuo independientemente de la predisposición familiar, la raza, el sexo o la edad, pero existen dos picos de edad en los que ocurre con mayor frecuencia, entre los 10 y los 19 años, y entre los 30 y los 39 años^(32,33). Aproximadamente el 28% de los casos se presentan en niños⁽³⁴⁾, y en este grupo de edad, en el 40% existía el antecedente, en las 3 semanas previas, de una posible enfermedad infecciosa no específica, y otro 30% tenía antecedentes de vacunación para diferentes agentes infecciosos un mes antes de la aparición de los síntomas.

Inicialmente, el 75-90% de los pacientes con MT aguda experimentan la enfermedad de forma monofásica⁽³⁵⁾, y no presentan evidencia de enfermedad multisistémica o multifásica.

3 / Características clínicas

La MT se caracteriza clínicamente por el desarrollo de síntomas y signos de disfunción neurológica de instauración aguda o subaguda (más de 4 horas y menos de 4 semanas de evolución)⁽³²⁾, con afectación del sistema motor, sensitivo y autonómico a la altura de la lesión medular. La evolución temporal inicial de la mielitis es variable pero lo más frecuente es que los defectos neurológicos empeoren progresivamente entre los 4 y los 21 días desde el inicio, aunque más del 80% de los pacientes alcanzan el punto de máximo empeoramiento a los 10 días. La MT suele ser bilateral y puede presentarse de manera simétrica o asimétrica. En los adultos, la localización más frecuente es la dorsal media, mientras que en los niños suele presentarse a nivel cervical^(33,34).

La afectación de la vía piramidal provoca una paraparesia rápidamente progresiva, de grado variable, que comienza en los miembros inferiores y puede afectar a los superiores dependiendo del nivel medular afectado. En los casos más graves se produce una parálisis flácida al inicio, semejante a un shock medular, con una demora en la aparición de otros signos piramidales de hasta 2 semanas. Las parestesias son un síntoma frecuente en los adultos pero no en los niños. La mielitis puede provocar dolor de espalda, radicular en las extremidades o de abdomen, sobre todo al inicio. Los síntomas sensitivos por debajo del nivel lesional son muy frecuentes (80-94%), y a la altura de la mielitis los pacientes suelen referir una sensación de opresión en forma de banda alrededor del tronco. Los trastornos autonómicos son también frecuentes: incontinencia vesical o rectal, urgencia miccional, dificultad o imposibilidad para realizar la micción, estreñimiento o problemas sexuales. La disfunción sexual suele ser resultado de la afectación tanto sensitiva como del sistema nervioso autónomo (tanto simpático como parasimpático)^(32,33).

La presentación clínica de una MT es la misma en cualquiera de las etiologías que la provocan. Sin embargo, ciertas características clínicas de la MT pueden alertar sobre una posible asociación con otra patología sistémica; por ejemplo, en la EM los síntomas de la mielitis se presentan como una alteración parcial o incompleta, de predominio sensitivo, leve y asimétrica. En el caso de la NMO, la afectación medular es más severa, con un síndrome transversal completo y simétrico. En el caso de otras etiologías (infecciosa, paraneoplásica, asociada a enfermedades sistémicas, etc.), aparecerán síntomas o signos asociados a estas otras patologías que nos pueden poner en la pista diagnóstica (fiebre, astenia, pérdida de peso, fotosensibilidad, úlceras orales y genitales, artritis, eritema nodoso, xerostomía, fenómeno de Raynaud, historia de trombosis, etc.)⁽³⁶⁾.

4 / Diagnóstico diferencial

Como se puede ver en la [Tabla 3](#), las etiologías o agentes desencadenantes de una mielopatía son muy diversos, pero es fundamental intentar encontrar la causa subyacente por las importantes repercusiones terapéuticas y pronósticas que ello entraña.

Disfunción motora, sensitiva u autonómica no relacionada con la patología medular

Aunque para un neurólogo el diagnóstico topográfico es sencillo, no es infrecuente que médicos de otras especialidades tengan dificultades para el diagnóstico diferencial entre un síndrome de SGB y una mielitis, dado que ambas patologías provocan un defecto motor y sensitivo agudo de predominio en los miembros inferiores. La debilidad ascendente, con una posible afectación de los pares craneales, las alteraciones cardiovasculares, la arreflexia generalizada, el dolor disestésico, la alteración en el electromiograma, la normalidad de la IRM y la disociación albúmino-citológica en el LCR plantean como primera posibilidad un SGB⁽³³⁾.

Mielopatía aguda no inflamatoria

Un grupo importante de enfermedades –presentes hasta en un 12% de los casos– que producen una verdadera MT son las relacionadas con un proceso infeccioso agudo, cuya lesión medular puede producirse directamente por el agente infeccioso o, indirectamente, por una reacción inmunológicamente mediada, siendo en este caso más correcto hablar de etiología parainfecciosa⁽³⁷⁾. Las mielopatías infecciosas pueden producirse en el curso de una infección sistémica establecida (en este caso, no son difíciles de diagnosticar); pero, en ocasiones, la afectación medular puede ser la precursora de la infección (en este caso, el diagnóstico podría ser más dificultoso). Cualquier agente infeccioso puede verse involucrado (virus, bacterias, hongos, micoplasmas, parásitos y priones) y ello dependerá, en parte, del estado de inmunocompetencia o inmunosupresión del individuo afecto. En la **Tabla 3** se describen los diferentes microorganismos que se han visto implicados en la afectación medular. En el LCR podemos encontrar pleocitosis con neutrofilia, hiperproteíorraquia e hipoglucoorraquia⁽³³⁾. Se han encontrado BOC IgG positivas en un porcentaje elevado de pacientes con neurosífilis, neuroborreliosis y neurosífilis⁽³⁸⁾. Se deben realizar también en el LCR estudios serológicos, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y cultivos, para tratar de identificar el agente infeccioso. Los hallazgos de IRM suelen presentar afectación centromedular extensa, asociada a edema y de localización principalmente cervicodorsal⁽³⁷⁾. La identificación del agente infeccioso es especialmente importante, ya que frecuentemente se pueden aplicar terapias efectivas. Los virus que más frecuentemente se han asociado a una MT son el virus varicela-zóster, los enterovirus, el herpes *simplex* de tipo 2 y el citomegalovirus⁽³³⁾.

Algunos tumores pueden simular un falso proceso inflamatorio medular, como puede ser un linfoma, incluso con captación de gadolinio y, a veces, incluso, con BOC positivas en el LCR. Además, el tratamiento con corticoides puede mejorar ambos procesos, por lo que, en caso de duda, se propone iniciar tratamiento corticoideo, esperar la evolución y repetir la IRM. Si persistiera la captación, estaría indicada la biopsia medular. El resto de procesos tumorales producen una mielopatía compresiva en personas habitualmente mayores, con una evolución crónica no recurrente, que no suelen generar problemas diagnósticos^(32,33).

Tabla 3. Causas de mielopatía

Infeciosa
<ul style="list-style-type: none"> • Viral: varicela-zóster, Epstein-Barr, VHS 2 y 6, citomegalovirus, sarampión, rubeola, adenovirus, enterovirus (Coxsackie, virus de la polio, echovirus), influenza, VHA, VHC, VIH y HTLV-1 y 2, flavivirus (virus del oeste del Nilo, dengue) • Bacteriana: estafilococo <i>aureus</i> (especialmente en los abscesos), estreptococo, listeria, micobacterias (TBC), sífilis, borreliosis, brucelosis, micoplasmas • Hongos: criptococo y aspergilosis • Parásitos: esquistosoma, cisticerco, toxoplasma • Priones
Postinfecciosa
<ul style="list-style-type: none"> • Encefalomiелitis aguda diseminada
Desmielinizante
<ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis múltiple, neuromielitis óptica
Vascular
<ul style="list-style-type: none"> • Trombosis arterial espinal, malformaciones arteriovenosas (fístula dural, entre otras), aneurisma espinal
Enfermedades sistémicas autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, síndrome antifosfolípido, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad mixta del tejido conectivo
Tóxicos y agentes físicos
<ul style="list-style-type: none"> • Latirismo, konzo, arsénico, óxido nítrico, metotrexato intratecal • Posradiación • Lesión eléctrica
Degenerativa
<ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis lateral primaria • Paraparesia espástica familiar • Ataxia espinocerebelosa • Neurodegeneración por hierro • Ataxia de Friedreich • Adrenoleucodistrofia
Metabólica/Carencial
<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de vitamina B12 • Deficiencia de vitamina E • Deficiencia de cobre • Enfermedad hepática o renal • Deficiencia de hexosaminidasa
Tumoral: ependimoma, astrocitoma, linfoma, hemangioblastoma, condrosarcoma, meningioma, schwannoma, mieloma múltiple, metástasis
Paraneoplásica

HTLV-1 y 2: virus linfotrofo T humano de tipos 1 y 2; TBC: tuberculosis; VHA: virus de la hepatitis A; VHC: virus de la hepatitis C; VHS: virus del herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Otros procesos a tener en cuenta son las mielopatías de origen vascular. Mientras que un sangrado o una isquemia arterial no suelen conllevar problemas diagnósticos (habitualmente se presentan de forma brusca, en menos de 4 horas, en personas mayores de 50 años, con antecedente quirúrgico torácico, etc.)⁽³²⁾, no puede decirse lo mismo de las isquemias por malformaciones arteriovenosas (la fístula dural es la más frecuente), que, por congestión venosa, normalmente llevan a una mielopatía progresiva rápida que recuerda una MT. Además, se han reportado recurrencias de forma ocasional. El 90% de las fístulas durales se localizan en la región torácica baja o lumbar. Los síntomas se suelen precipitar con la marcha o al estar de pie un tiempo prolongado. En la IRM se pueden encontrar imágenes serpentiniformes con ausencia de señal por flujo en la mayoría de los pacientes (Figura 6). En los casos de existir duda diagnóstica, estaría indicada una arteriografía medular. La detección y el tratamiento temprano ofrecen la mejor oportunidad para la recuperación neurológica⁽³⁹⁾.

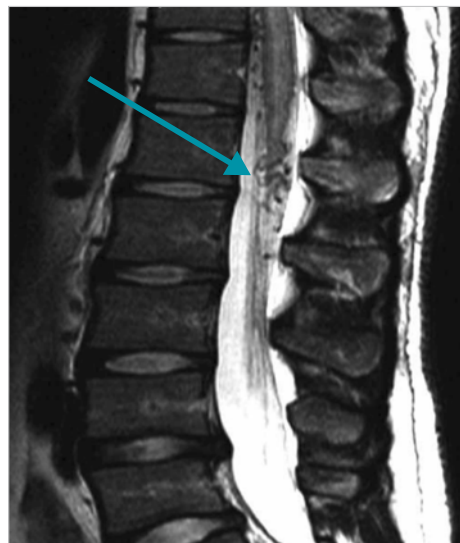


Figura 6. Fístula dural medular.

Otros cuadros más infrecuentes con los que debe hacerse en determinadas ocasiones el diagnóstico diferencial son el embolismo fibrocartilaginoso (ocurre tras el aumento de la presión intratorácica o abdominal), la mielopatía tras radiación (incluso varios años después de la radiación) o las mielopatías paraneoplásicas (que suelen cursar de forma subaguda y habitualmente respetando las columnas dorsales medulares; los marcadores más frecuentemente asociados a estas mielopatías son: Ac anti-Hu con mayor frecuencia; otros que se podrían buscar, aunque son menos específicos de afectación medular única, son la IgG contra CRMP5-CV2, la IgG contra anifisina, anti-GAD, anti-Ri, etc. En caso de sospecha que haga necesaria su petición, su positividad debe llevar a buscar fundamentalmente un carcinoma pulmonar de células pequeñas o uno de mama, respectivamente⁽³³⁾).

Existen otros procesos mucho más infrecuentes y que no plantean demasiadas dudas dentro del estudio diagnóstico de una MT aguda, pero que habría que tener en cuenta en casos en que se siga sospechando un proceso medular, como deficiencia de vitamina B12 (degeneración combinada subaguda de la médula), de vitamina E, de cobre o exposición a determinados tóxicos (por ejemplo, al óxido nítrico), en cuyos casos suele existir una pérdida aislada de la sensibilidad profunda. También habrá que tener en cuenta enfermedades degenerativas, que cursan de manera progresiva, como la ataxia de Friedreich, la adrenoleucodistrofia o la adrenomieloneuropatía, entre otras⁽⁴⁰⁾.

Mielitis transversa potencialmente recidivante en el contexto de otras enfermedades

Enfermedades neurológicas

Existe un porcentaje de MT, inicialmente idiopáticas, que progresan en el tiempo y espacio a una enfermedad desmielinizante como la EM o la NMO; en estos casos, la MT es la forma de presentación de la enfermedad.

En la posible progresión a EM, es más probable que haya lesiones medulares de pequeño tamaño y diámetro, ovoideas y paracentrales, que producen síntomas asimétricos, de aparición subaguda y predominio sensitivo, por verse afectada más frecuentemente la ME posterior (cordones posteriores). Además, pueden aparecer más lesiones medulares silentes hasta en el 50% de los casos, lesiones desmielinizantes en la IRM cerebral, con un patrón característico de captación de contraste, tener los PEV alterados y las BOC positivas en el LCR^(33,41). Existe una creciente evidencia de que la longitud de la lesión tiene un valor pronóstico. Las lesiones que se extienden menos de 2 segmentos están en riesgo de desarrollar una EM⁽³³⁾. Además, con la presencia de lesiones desmielinizantes a otro nivel del SNC (sobre todo cerebrales) existe un riesgo de desarrollar EM de entre un 42% y un 79%, según las series, en los siguientes años^(41,42). En caso de que no existan lesiones cerebrales, el riesgo de EM es del 5%. En el caso de las BOC, su presencia se ha asociado a un riesgo de conversión del 46% al 54%, frente al 8% cuando no están presentes. En el trabajo a largo plazo de Bourre y colaboradores, donde se siguieron 85 casos de MT durante 8,7 años, se confirmó estadísticamente que el tener una IRM cerebral con al menos una lesión desmielinizante y la presencia de BOC en el LCR son dos factores predictivos independientes de conversión a EM, siendo otros factores analizados negativos, como la presentación subaguda, los síntomas sensitivos, el realce de las lesiones y la alteración de los PEV⁽³²⁾.

La mediana de tiempo hasta la conversión a EM clínicamente definida es muy variable, en función de los diferentes estudios, pero se encuentra en torno a los 16 meses⁽³⁴⁾.

En la edad pediátrica se ha visto menor riesgo de progresión a EM que en los adultos. Esto podría explicarse porque la mayor parte de las MT en niños son provocadas por un proceso infeccioso o postinfeccioso⁽⁴³⁾.

En la progresión a NMO, la lesión medular suele ser de gran tamaño (de más de 3 segmentos medulares), suele ser central y se localiza en la médula cervical hasta en el 80% de los casos⁽³⁷⁾; además, suele tener afectación del nervio óptico (PEV y TCO patológicos), y los IgG-NMO suelen ser positivos en sangre. Se ha descrito la MT como la forma de presentación más común de esta patología, presente hasta en el 44,2% de los eventos iniciales, a diferencia del debut con NO, descrito en un 41,9%, y la forma simultánea, en un 9,3%⁽⁴⁴⁾. Los datos publicados acerca de la conversión de una MT a NMO con el tiempo son muy dispares. Se han publicado cifras desde un 1% hasta un 35%, en un periodo de seguimiento superior a 5 años^(41,42); pero todas las series afirman que la presencia de lesiones extensas en la IRM medular y la positividad para los IgG-NMO son marcadores pronósticos para la conversión a una NMO.

La EAD ya se ha descrito clínicamente en la parte de NO. A pesar de ser un trastorno habitualmente monofásico, también se han reportado recurrencias. La afectación de la

ME se localiza en los segmentos torácicos y cervicales, con afectación de varios segmentos de la ME y con expansión^(33,37). Suele existir captación de contraste, que se objetiva también en las lesiones cerebrales que acompañan a esta entidad. Se debe sospechar esta patología cuando la presentación es multifocal y polisintomática, en niños menores de 10 años de edad, ante signos y síntomas de meningoencefalitis, encefalopatía, NO bilateral, pleocitosos en el LCR habitualmente sin BOC y lesiones multifocales grandes en IRM que captan contraste. Habitualmente existe el precedente de una infección o vacunación.

Sistémicas

Otro grupo importante lo formarían las MT desarrolladas en el contexto de un proceso sistémico autoinmune, como el LES (se asocia a MT en un 1-2% de los casos), el SS (1%), el síndrome antifosfolípido con Ac anticardiolipina (0,4%), la enfermedad de Behçet, la esclerodermia o la sarcoidosis. Pueden dar afectación medular tras el diagnóstico de la enfermedad (habitualmente en el primer año) o ser, menos frecuentemente, la forma de inicio del cuadro. De Seze y colaboradores encontraron en su serie de MT aguda que un 16,5% de los casos eran secundarios a enfermedades sistémicas⁽⁴⁵⁾. Se han postulado mecanismos patogénicos involucrados, como la vasculitis, la oclusión vascular y la interacción directa entre los antifosfolípidos y los fosfolípidos espinales⁽³⁶⁾. Se debe sospechar una MT asociada a estos procesos basándose en signos y síntomas indicativos de enfermedad sistémica (fiebre, *rash*, adenopatías, úlceras, artritis, fotosensibilidad, eritema nodoso, etc.) y hallazgos analíticos (ANA, Ac anticitoplasma de neutrófilos, ECA, VSG, proteína C reactiva, Ac anticardiolipinas, factores del complemento, cuantificación de inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM, anticoagulante lúpico, etc.). La afectación medular en el LES vista por IRM con frecuencia afecta a 2/3 de la médula en cortes axiales, se extiende 3 o 4 segmentos y presenta realce variable con el gadolinio⁽³⁷⁾. Se han descrito también IRM normales o con mínima zona de hiperseñal. En el SS, la IRM medular sólo ha sido estudiada en casos aislados, y los hallazgos son similares a los del LES. La sarcoidosis puede presentarse aislada como mielopatía subaguda, asimétrica, parcheada que, en ocasiones, requiere biopsia para su confirmación diagnóstica, dado que la ECA en sangre es sugestiva pero no específica. En algunas de estas patologías pueden aparecer BOC en el LCR y, aunque varía en función de la etiología, se han encontrado entre un 30% y un 40% de BOC en la mayoría de ellas⁽³⁸⁾.

Mielitis transversa idiopática recurrente

El término MTI se acuñó para designar los casos que no podían ser incluidos dentro de una enfermedad de base conocida y que constituían el 16-18%, según las series⁽⁴⁵⁾. Bourre y colaboradores encuentran un porcentaje de un 34% de MTI a los 8,7 años⁽⁴¹⁾. Además, el 75-90% de los pacientes con MT experimentan la enfermedad de forma monofásica, constituyendo las MTI recurrentes (MTIR) una auténtica rareza. Sin embargo, no es infrecuente que episodios repetidos de MT se presenten en el contexto de otras enfermedades neurológicas (EM, NMO) o sistémicas (LES); incluso se han descrito, aunque de forma excepcional, casos de MTR tras trasplante autólogo y alo-

génico de células madre hematopoyéticas. Por ello, ante un paciente con un primer episodio de MT, los esfuerzos deben centrarse en encontrar una enfermedad de base (*ver apartados previos*).

Existen muy pocos trabajos publicados sobre MTIR. Uno de los más importantes es el de Kim y colaboradores, que estudian 37 casos de MTR de forma prospectiva a 5 años y encuentran, tras un estudio etiológico riguroso, que la causa es desconocida o idiopática en 15 de ellos (40%). Sus resultados muestran –como características clínicas diferenciales respecto a otras MTR– que la MTIR ocurre predominantemente en varones, que presentan un LCR normal, tienen recaídas frecuentes y su presentación más común es como una MT aguda. La edad media de estos pacientes fue de 43 años. La localización de la lesión medular no fue un hallazgo diferencial significativo, pero se observó más frecuentemente a nivel torácico y sobre todo en las columnas posteriores. Los autores concluyen que la MTIR debería ser considerada como una entidad nosológica distinta, que requiere para su diagnóstico un largo seguimiento⁽⁴⁶⁾.

El manejo terapéutico para prevenir futuras recaídas en estos casos tan infrecuentes de MTIR no está establecido. En base a la posible patogenia, algunos neurólogos aconsejan de manera empírica el tratamiento crónico con fármacos inmunosupresores inespecíficos (por ejemplo, azatioprina), previo consentimiento informado del paciente; y, sobre todo, es extremadamente importante durante el seguimiento reformular el diagnóstico etiológico de manera periódica.

5 / Estrategia diagnóstica

En este apartado vamos a presentar la estrategia diagnóstica de un paciente que debuta con una MT y que no tiene otros diagnósticos previos⁽³²⁾ (**Figura 7**).

La primera consideración sobre el diagnóstico de un paciente con una mielopatía aguda-subaguda es que se trata de una urgencia médica, y que la demora de ciertos procedimientos diagnósticos y terapéuticos puede tener consecuencias irreparables. El siguiente paso es confirmar que el paciente tiene una MT y no una mielopatía de otra etiología. El diagnóstico diferencial de las mielopatías es muy extenso (**Tabla 3**).

La **IRM medular con contraste** se debe realizar de forma urgente ante la menor sospecha de patología medular. La primera prioridad es descartar una lesión compresiva, cuyo manejo clínico y terapéutico es muy diferente al de una MT. La neuroimagen también puede establecer otros diagnósticos con mayor o menor grado de seguridad (desmielinizante, fístula dural, etc.). Es importante recalcar que la topografía lesional de una mielopatía de cualquier etiología con frecuencia se localiza por encima del nivel lesional clínico y que puede haber más de una lesión, por lo que la IRM debe incluir el estudio de toda la médula, independientemente de la topografía lesional clínica⁽³⁷⁾.

Una vez descartada una lesión compresiva, debemos demostrar la inflamación de la médula, dado que esto es imprescindible para el diagnóstico de MT. La IRM medular con frecuencia nos apoya en este diagnóstico: demostración de una lesión focal hiperintensa en las secuencias ponderadas en T2, que generalmente ocupan más de

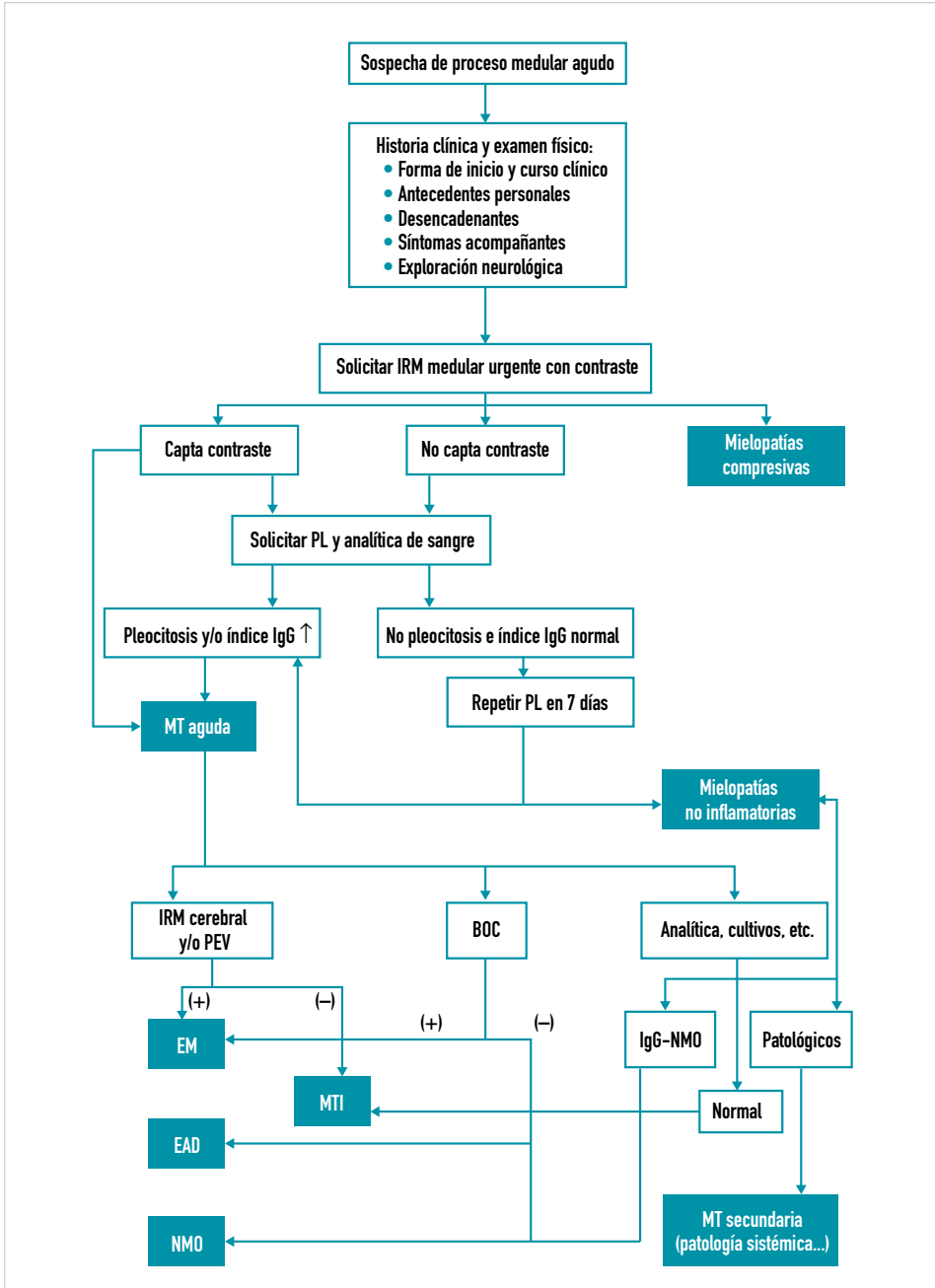


Figura 7. Estrategia diagnóstica ante proceso medular agudo. BOC: bandas oligoclonales; EAD: encefalomiелitis aguda diseminada; EM: esclerosis múltiple; IgG: inmunoglobulina G; IgG-NMO: ac. Anti-AQP4; IRM: imagen por resonancia magnética; MT: miелitis transversa; MTI: miелitis transversa idiopática; NMO: neuromiелitis óptica; PEV: potenciales evocados visuales; PL: punción lumbar.

2/3 de la ME axialmente, cuya extensión longitudinal será variable en función de la etiología, cuya localización más frecuente es la torácica, con probable efecto masa y que se realiza tras la administración de contraste de forma parcheada o difusa. No obstante, la primera IRM de la médula es normal hasta en el 40% de las ocasiones⁽⁴⁰⁾, y en estos casos está indicado repetir la exploración al cabo de 1 semana del inicio de los síntomas⁽³²⁾.

La IRM cerebral es obligada para confirmar si la patología está solamente confinada a la ME o si se trata de una afectación multifocal del SNC, como en la EAD o la EM⁽³³⁾.

La IRM de la médula y cerebral no sólo es muy importante para demostrar la etiología inflamatoria de la lesión, sino también para establecer el diagnóstico diferencial, ya que existen determinadas características de la lesión en la IRM que orientan hacia una patología u otra. En las MTI, la extensión suele ser similar a la de la NMO (de 3 o más segmentos), pero la localización más frecuente es la torácica a diferencia de la NMO, en que suele ser cervical⁽³⁷⁾. La IRM cerebral suele ser normal en los casos de MTI. En los niños también suele presentarse como mielitis longitudinalmente extensa (*longitudinal extensive transverse myelitis*, LETM)⁽⁴⁷⁾ (Figura 8). En la EM y en el LES las lesiones medulares son más pequeñas, de menos de 2 segmentos, en ocasiones la afectación medular es parcheada, y se encuentran ocasionalmente también lesiones a nivel cerebral. En la EM es característico que afecte o respete ciertos tractos medulares (es muy característica la afectación de los cordones posteriores). En el caso de la EAD, la localización medular es más frecuente a nivel torácico y cervical, es habitualmente expansiva, suele extenderse a lo largo de varios segmentos vertebrales, y la afectación cerebral es la norma. En la NMO las lesiones medulares típicas son LETM (≥ 3 segmentos vertebrales).



Figura 8. Mielitis longitudinalmente extensa.

Las vasculitis (ocasionalmente el LES) también pueden ocasionar LETM, que pueden simular una NMO^(37,47).

El análisis del LCR es, tras la IRM, la siguiente exploración complementaria que debemos realizar para confirmar la naturaleza inflamatoria del proceso y/o establecer su etiología. La extracción de LCR y de sangre debe ser previa al inicio de cualquier tratamiento que modifique la inmunidad para evitar su influencia sobre los resultados de los análisis. El LCR inicial, como sucede con la IRM, puede ser normal, lo que exige su repetición al cabo de 2 a 7 días del comienzo de los síntomas⁽³²⁾. El LCR característico de una MTI presenta pleocitosis e índice de IgG elevado. Puede existir hiperproteinorraquia en la mitad de los casos; pero el LCR inicial puede ser normal hasta en un 50% de los casos⁽³²⁾. También es muy útil la

determinación de BOC, ya que su positividad podría orientar el diagnóstico de una EM⁽²¹⁾ y de otras patologías menos frecuentes, infecciosas, autoinmunes u otras como neuroborreliosis, neurosífilis, SS, LES, adrenoleucodistrofia, etc., en las que también pueden aparecer BOC, aunque en menor proporción⁽³⁸⁾.

En la búsqueda de una etiología infecciosa, se debe además solicitar tinciones especiales en el LCR (Gram, tinta china, Ziehl-Neelsen), cultivos (viral, fúngico, bacteriano), serologías (*Borrelia*, lúes, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], virus linfotropo T humano de tipo 1 [HTLV-1], etc.) y PCR de los virus del grupo herpes, micobacterias, HTLV-1, etc.

En el LCR también se puede realizar un estudio citopatológico, que deberá ser solicitado únicamente cuando se sospeche una infiltración tumoral.

En paralelo a la extracción de LCR se debe obtener análisis de sangre. Además de los análisis rutinarios, deben realizarse de manera sistemática análisis orientados a descartar enfermedades autoinmunes (ANA, anti-DNAc, anti-Ro, anti-La, antifosfolípido, IgG-NMO), factor reumatoide, factores del complemento, proteinograma, cuantificación de IgE, ECA, reactantes de fase aguda (VSG, proteína C reactiva), serologías frente a los virus herpes *simplex*, varicela-zóster, Epstein-Barr, citomegalovirus, enterovirus, VIH, HTLV-1, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella*, sífilis, *Mycoplasma pneumoniae*, hepatitis A, B y C. Además, en el proceso diagnóstico de mielopatías de etiología no inflamatoria es necesario cuantificar⁽³⁶⁾ las vitaminas E, B12, el cobre y las hormonas tiroideas.

En aquellos pacientes con LEMT y con Ac IgG-NMO negativos, es recomendable la determinación de los Ac anti-MOG, que se han visto asociados a cuadros similares a una NMO seronegativa⁽²⁴⁾.

Otras exploraciones complementarias sólo son necesarias de manera orientada a ciertos diagnósticos basados en los resultados previos (PEV, TCO, tomografía axial computarizada toracoabdominopélvica, etc.).

6 / Tratamiento

La MT es un trastorno heterogéneo asociado a distintas patologías, por lo que se han intentado establecer estrategias de clasificación para identificar pacientes con eventos inmunológicos similares. Por lo tanto, mientras que las terapias actuales no son específicas, las terapias futuras están dirigidas a encontrar dianas inmunopatogénicas más específicas (de acción sobre una vía única o sobre múltiples vías), en función de la etiología de la MT.

Tratamiento de la mielitis transversa en la fase aguda

A pesar de que no existe un esquema de tratamiento estandarizado, existe un acuerdo general según el cual se enfatiza que un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo mejoran el pronóstico. Universalmente se utiliza para el tratamiento de la MT en su fase

aguda la administración temprana de dosis elevadas de corticoides i.v. (metilprednisolona 1.000 mg de 3 a 5 días, seguido o no de prednisona oral). Los recambios plasmáticos o plasmaféresis se pueden utilizar en casos moderados o graves que no responden a tratamiento con corticoides, incluso en combinación con éstos, en los casos que debutan con un déficit neurológico grave⁽⁴⁸⁾. Los factores predictivos de buena respuesta a la plasmaféresis son su indicación precoz (en menos de 2 semanas desde el inicio de los síntomas)⁽⁴⁹⁾, el sexo masculino y que la lesión sea incompleta. Las inmunoglobulinas i.v. también se utilizan en caso de no respuesta a ninguno de los tratamientos anteriores descritos. En los casos severos, se ha comprobado también el beneficio de una terapia aislada o combinada agresiva con ciclofosfamida, bien junto con corticoides i.v. o con plasmaféresis⁽⁴⁸⁾. La ciclofosfamida en pulsos i.v. se ha utilizado para las MT agudas que siguen progresando a pesar del tratamiento descrito anteriormente, o en casos asociados a patología autoinmune sistémica⁽³⁶⁾.

En el caso de que la sospecha diagnóstica sea infecciosa y se conozca o sospeche el germen causante, deberá instaurarse de forma rápida un tratamiento antimicrobiano específico. En el caso de que la sospecha de naturaleza infecciosa sea elevada y no se conozca el germen, deberá pautarse sin demora un tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro que trate de cubrir cualquier infección posible (vímica, bacteriana, fúngica).

Un tratamiento rehabilitador integral iniciado de manera temprana puede mejorar y acelerar el pronóstico funcional. Por ello es muy importante que, además del tratamiento farmacológico, se inicie en los primeros días el tratamiento sintomático y rehabilitador integral y multidisciplinar, atendiendo a factores físicos (movilidad, espasticidad, escaras, función vesical, etc.), psicológicos (estado anímico del paciente y familiares) y sociales (preparación para el retorno al domicilio, a la actividad laboral, etc.).

Tratamiento a largo plazo de la enfermedad de base para prevenir recaídas

En los casos de MT asociada a EM, existe evidencia de que el tratamiento inmunomodulador con IFN- β o acetato de glatirámico de forma precoz pueden retrasar la conversión a EM en los casos en los que se presente la MT como el primer síntoma de la enfermedad, también para prevenir nuevas recaídas una vez está la enfermedad establecida y para reducir el riesgo de progresión de la discapacidad a largo plazo⁽³¹⁾.

En caso de enfermedad autoinmune sistémica, se debe considerar tratamiento inmunosupresor crónico (azatioprina, metotrexato, micofenolato, mitoxantrona, rituximab, etc.) de acuerdo a la enfermedad de base, al menos para disminuir el riesgo de recaídas de MT⁽³⁶⁾.

En el caso de la MTIR, no existe ningún consenso sobre el tratamiento a largo plazo para evitar recaídas, pero el tratamiento crónico con inmunosupresores, semejante al empleado en las enfermedades autoinmunes, debe ser considerado.

7 / Pronóstico

La evolución natural de la MTI (sin tratamiento) al cabo de 2-3 semanas es que los síntomas neurológicos, las anomalías del LCR y la IRM se estabilizan, y comienzan a resolverse en la mayoría de los casos. Las series longitudinales clásicas de casos de MT revelan que aproximadamente un tercio de los pacientes se recupera sin secuelas o con secuelas mínimas (marcha normal, leves síntomas urinarios, y signos motores y sensitivos mínimos), otro tercio queda con un grado leve-moderado de discapacidad (espasticidad leve, deambulación independiente o con necesidad de algún apoyo, así como urgencia y/o estreñimiento y algunos signos sensitivos) y el otro tercio queda con discapacidad grave permanente (incapacidad para deambular o un trastorno grave de la deambulación, ausencia del control de los esfínteres, espasticidad y déficit sensitivo severo). Algunas series más recientes revelan un pronóstico mejor en un mayor porcentaje de los casos⁽⁴⁸⁾.

La recuperación, si ocurre, debería empezar dentro de los 6 primeros meses, y una amplia mayoría de los pacientes muestra algún restablecimiento de su función neurológica a las 8 semanas. La recuperación puede ser rápida durante el periodo de 3 a 6 meses después de la aparición de los síntomas y puede continuar, aunque a un ritmo más lento, hasta los 2 años posteriores⁽⁵⁰⁾. Es poco probable una recuperación significativa si no se observa alguna mejoría en los 3 primeros meses.

Algunas características clínicas de la MT que se han asociado con un peor pronóstico funcional son el dolor de espalda como queja inicial (síntoma de mayor inflamación), la disfunción motora, una progresión rápida de los síntomas, la fase de *shock* medular y un nivel lesional cervical. Como hallazgo paraclínico de mal pronóstico destaca la conducción central ausente en los potenciales evocados somatosensoriales. También se han descrito varios biomarcadores de mal pronóstico en el LCR: la presencia de la proteína 14-3-3 asociada a un nivel de proteína tau normal (disociación 14-3-3/tau), la elevación de interleucina-6, cistatina C, enolasa neuronal-específica o proteína S-100; como todavía no están validados, no se recomienda realizar ninguna de estas determinaciones de forma rutinaria^(42,49,51).

El pronóstico funcional a largo plazo en los niños parece ser mejor que el de los pacientes adultos, a pesar de que más frecuentemente son de localización cervical. Los factores pronósticos relacionados en niños indican que un inicio agudo del cuadro se asocia a un peor resultado final, así como la denervación importante y un LCR normal al inicio⁽⁴³⁾.

Riesgo de recaídas

El riesgo de recaídas está relacionado con la enfermedad subyacente y la eficacia de los tratamientos existentes.

Independientemente de otros resultados clínicos, existen varias características de las MT que predicen una enfermedad recurrente. Los pacientes con lesiones multifocales

dentro de la ME o LEMT, lesiones desmielinizantes en el cerebro, presencia de BOC en el LCR, un trastorno mixto del tejido conectivo, afectación del nervio óptico, auto-Ac séricos positivos (ANA, anti-DNAc, ANCA, SS-A, IgG-NMO...) tienen más riesgo de recurrencia^(35,41).

Por todo esto, se recomienda, una vez establecida la etiología y el riesgo de recurrencia, comenzar con un tratamiento temprano, que evite tanto las recaídas como la progresión a largo plazo, tan importante en el caso de enfermedades crónicas discapacitantes como la EM o la NMO.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006; 354 (12): 1273-80.
- 2 Benoit A, Tilikete C, Collongues N, Arndt C, Vighetto A, Vignal C, de Seze J. Relapsing optic neuritis: a multicentre study of 62 patients. *Mult Scler* 2013 Oct 31. [Epub ahead of print].
- 3 Kidd D, Burton B, Plant GT, Graham EM. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain* 2003; 126: 276-84.
- 4 Wakakura M, Minei-Higa R, Oono S, Matsui Y, Tabuchi A, Kani K, et al. Baseline features of idiopathic optic neuritis as determined by a multicenter treatment trial in Japan. *Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG)*. *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43 (2): 27-32.
- 5 De la Cruz J, Kupersmith MJ. Clinical profile of simultaneous bilateral optic neuritis in adults. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 551-4.
- 6 Lucchinetti CF, Kiers L, O'Duffy A, Gomez MR, Cross S, Leavitt JA, et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997; 49: 1413-8.
- 7 Roed H, Frederiksen J, Langkilde A, Sørensen TL, Lauritzen M, Sellebjerg F. Systemic T-cell activation in acute clinically isolated optic neuritis. *J Neuroimmunol* 2005; 162: 165-72.
- 8 Jabs DA, Miller NR, Newman SA, Johnson MA, Stevens MB. Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 564-8.
- 9 Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Bruck W, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1194-205.
- 10 Beck RW, Kupersmith MJ, Cleary PA, Katz B. Follow eye abnormalities in acute unilateral optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Ophthalmology* 1993; 100: 691-7.
- 11 Arnold AC. Ischemic optic neuropathies. *Ophthalmol Clin North Am* 2001; 14: 83-98.
- 12 Stanca HT, Magureanu M. Eales disease. Idiopathic retinal vasculopathy--diagnostic and therapeutic problems. *Oftalmologia* 2003; 57 (2): 93-9.
- 13 Fraser JA, Biousse V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol* 2010; 55: 403-10.
- 14 Vanopdenbosch L, Dubois B, D'Hooghe MB, Meire F, Carton H. Mitochondrial mutations of Leber's hereditary optic neuropathy: a risk factor for multiple sclerosis. *J Neurol* 2000; 247: 535-43.
- 15 Shiraishi W, Hayashi S, Kamada T, Isobe N, Yamasaki R, Murai H, et al. A case of neuromyelitis optica harboring both anti-aquaporin-4 antibodies and a pathogenic mitochondrial DNA mutation for Leber's hereditary optic neuropathy. *Mult Scler* 2013 Nov 21 (Epub ahead of print).

- 16 **Phillipsis PH.** Toxic and deficiency optic neuropathies. In Miller NR, Newman NJ, eds. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology. 6 ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2005. p. 385-430.
- 17 **Young NP, Weinshenker BG, Lucchinetti CF.** Acute disseminated encephalomyelitis: current understanding and controversies. *Semin Neurol* 2008; 288: 84-94.
- 18 **Pirko I, Blauwet LA, Lesnick TG, Weinshenker BG.** The natural history of recurrent optic neuritis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1401-05.
- 19 **Optic Neuritis Study Group.** Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008; 65 (6): 727-32.
- 20 **Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miszkiel KA, Altmann DR, Plant GT, et al.** Early MRI in optic neuritis: the risk for clinically definitive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 156-65.
- 21 **Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espiño M, Sádaba MC, et al.** Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006; 66: 576-8.
- 22 **Kheradvar A, Tabassi AR, Nikbin B, Khosravi F, Naroueynejad M, Moradi B, Amirzargar AA.** Influence of HLA on progression of optic neuritis to MS: results of a four-year follow-up study. *Mult Scler* 2004; 10: 526-31.
- 23 **Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti C, Pittock SJ, Weinshenker BG.** The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805-15.
- 24 **Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, et al.** Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012; 79: 1273-7.
- 25 **Bot JC, Barkhof F, Lycklama à Nijeholt G, van Schaardenburg D, Voskuyl AE, Ader HJ, et al.** Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging. *Radiology* 2002; 223: 46-56.
- 26 **Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, Fernando K, MacManus DG, Plant GT, et al.** Spinal cord MRI in clinically isolated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1577-80.
- 27 **Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ, et al.** Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology* 2009; 73: 302-8.
- 28 **International Working Group for Treatment Optimization in MS.** Treatment optimization in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2004; 11: 43-7.
- 29 **Sellebjerg F, Nielsen HS, Fredericksen JL, Olesen J.** A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone and oral in acute optic neuritis. *Neurology* 1999; 52: 1479-84.
- 30 **Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al.** A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 581-8.
- 31 **Coyle PK.** Early treatment of multiple sclerosis to prevent neurologic damage. *Neurology* 2008; 71: S3-7.
- 32 **Transverse Myelitis Consortium Working Group.** Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002; 59: 499-505.
- 33 **Jacob A, Weinshenker BG.** An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. *Semin Neurol* 2008; 28: 105-20.
- 34 **Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, Salorio CF, Trovato M, Kerr DA.** Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. *Neurology* 2007; 68: 1474-80.
- 35 **Seifert T, Enzinger C, Ropele S, Fazecas F.** Relapsing acute transverse myelitis: a specific entity. *Eur J Neurol* 2005; 12: 681-4.

- 36 **Tristano AG.** Autoimmune diseases associated to transverse myelitis. Review. *Invest Clin* 2009; 50 (2): 251-70.
- 37 **DeSanto J, Ross JS.** Spine infection/inflammation. *Radiol Clin North Am* 2011; 49: 105-27.
- 38 **Bourahoui A, De Seze J, Gutierrez R, Onraed B, Hennache B, Ferriby D, et al.** CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *Eur J Neurol* 2004; 11: 525-9.
- 39 **Caragine LP Jr, Halbach VV, Ng PP, Dowd CF.** Vascular myelopathies-vascular malformations of the spinal cord: presentation and endovascular surgical management. *Semin Neurol* 2002; 22: 123-32.
- 40 **Wong SH, Boggild M, Enevoldson TP, Fletcher NA.** Myelopathy but normal MRI: where next? *Pract Neurol* 2008; 8: 90-102.
- 41 **Bourre B, Zéphir H, Onganga JC, Cordonnier C, Collongues N, de Seze J, et al.** Long-term follow up of acute partial transverse myelitis. *Arch Neurol* 2012; 69: 357-62.
- 42 **Gajofatto A, Monaco S, Fiorini M, Zanusso G, Vedovello M, Benedetti MD, et al.** Assessment of outcome predictors in first episode of acute myelitis. *Arch Neurol* 2010; 67: 724-30.
- 43 **Defresne P, Hollenberg H, Husson B, Tabarki B, Landrieu P, Huault G, et al.** Acute transverse myelitis in children: clinical course and prognostic factors. *J Child Neurol* 2003; 18: 401-6.
- 44 **Uzawa A, Mori M, Muto M, Masuda S, Kuwabara S.** When is neuromyelitis optica diagnosed after disease onset?. *J Neurol* 2012; 259: 1600-5.
- 45 **de Seze J, Stojkovic T, Breteau G, Lucas C, Michon-Pasturel U, Gauvrit JY, et al.** Acute myelopathies: Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain* 2001; 124: 1509-21.
- 46 **Kim KK.** Idiopathic recurrent transverse myelitis. *Arch Neurol* 2003; 60: 1290-4.
- 47 **Kitley JL, Leite MI, George JC, Palace JA.** The differential diagnosis of longitudinally extensive transverse Myelitis. *Mult Scler J* 2011; 18: 271-85.
- 48 **Greenberg BM, Thomas KP, Krishnan C, Kaplin AI, Calabresi PA, Kerr DA.** Idiopathic transverse myelitis: corticosteroids, plasma exchange or cyclophosphamide. *Neurology* 2007; 68: 1614-7.
- 49 **Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Río J, Vallès M, et al.** Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009; 73: 949-53.
- 50 **Kaplin AI, Krishnan C, Deshpande DM, Pardo CA, Kerr DA.** Diagnosis and management of acute myelopathies. *Neurologist* 2005; 11: 2-18.
- 51 **Pittock SJ, Lucchinetti CF.** Inflammatory transverse myelitis: evolving concepts. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 362-8.