

NEUROMIELITIS ÓPTICA. PATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN EL SIGLO XXI¹

OPTIC NEUROMYELITIS. PATHOLOGY, DIAGNOSIS AND THERAPY IN THE XXI CENTURY

² Andrés Mauricio Álvarez Pinzón.

Resumen

La neuromielitis óptica (NMO) o enfermedad de Devic, pertenece al grupo de las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, afecta de manera significativa los nervios ópticos y la médula espinal. Desde el siglo XIX cuando Eugene Devic dio a conocer una serie de casos en los que existía asociación de lesiones en los nervios ópticos y la médula espinal, la relación de la neuromielitis óptica (NMO) y la Esclerosis Múltiple (EM) ha sido controversial, considerándose una variante de esta última; datos recientes muestran que puede ser distinguida de la Esclerosis Múltiple (EM). Los síntomas de la NMO son por lo general más agudos y severos y la presencia de un autoanticuerpo específico en sangre llamado NMO-IgG tipo acuoporina-4 (AQP4) desempeña un rol muy importante en la patogenia de esta enfermedad, asimismo se encuentran varias características entre ellas de tipo clínico, de laboratorio, neuroimágenes y en la anatomía patológica que diferencian la esclerosis múltiple (EM) de esta enfermedad. La proporción entre mujeres y hombres es mayor de 4 a 1. La presentación clínica y el curso de la enfermedad puede ser con recaídas en 80-90% y en un 10-20% curso monofásico. La manifestación distintiva de la entidad NMO es la ocurrencia ya sea consecutiva o simultánea de NO (unilateral o bilateral) y la presencia de mielitis longitudinal extensa (Mle). La terapia con corticosteroides intravenosos normalmente es el tratamiento

Abstract

Optic Neuromyelitis (NMO) or Devic's disease, is a demyelinating disease of central nervous system, affects the optic nerves and spinal cord. Since the nineteenth century when Eugene Devic unveiled a series of cases in which there was an association of lesions in the optic nerves and spinal cord with relation of NMO and Multiple Sclerosis (MS) has been controversial, in some cases described like a variant of the latter but recent data show that can be distinguished from multiple sclerosis (MS). Symptoms of NMO are usually more acute and severe and then we can find a presence of a specific autoantibody called NMO-IgG, it is a blood type acuoporina-4 (AQP4) and plays an important role in the pathogenesis of this disease. Also in the new millennium are various types of clinical, laboratory, neuroimaging and pathological anatomy then differentiates multiple sclerosis (MS) of this disease. In the epidemiology the ratio of women to men is greater than 4 to 1. The clinical presentation and course of the disease can be relapsing by 80-90% and 10-20% monophasic course. The distinctive manifestation is the occurrence NMO entity either consecutively or simultaneously not (unilateral or bilateral) and the presence of extensive longitudinal myelitis. Intravenous corticosteroid therapy is usually the initial therapy for acute attacks of optic neuritis or myelitis. Plasmapheresis therapy is used when the steroids therapy no work during

Recibido el 06/02/2012

Aprobado 06/06/2012

1. Artículo de revisión.

2. MD, Médico Cirujano, Universidad El Bosque. Especialista en Bioética, Universidad El Bosque. mauricioalvarez07@yahoo.com

inicial para los ataques agudos de neuritis óptica o mielitis. La plasmaféresis es la terapia de rescate cuando no hay respuesta a los esteroides durante los ataques de neuromielitis óptica. Los agentes inmunosupresores se usan para la prevención de las recaídas.

Palabras clave: Neuromielitis óptica, IgG-NMO, acuaporina 4, mielitis transversa, neuritis óptica, esclerosis múltiple, síndrome de Devic, patología desmielinizante

INTRODUCCIÓN

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante autoinmune del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por afectar principal y selectivamente los nervios ópticos y la médula espinal. El síndrome de NMO fue primeramente descrito a fines del siglo XIX por albut, quien informó acerca de un paciente con un “trastorno autonómico de los ojos” (SIC) al que posteriormente se le desencadenó un episodio agudo de paraplejía catalogado como mielitis. Veinte años más tarde, eugene devic y su colega Gault describieron 16 casos recolectados de la literatura, que sumaron a un caso propio, de pacientes en los que se les habían manifestado casi simultáneamente episodios de neuritis óptica (NO) y mielitis. Desde ese entonces se denominó al cuadro como enfermedad de devic o simplemente NMO(1,2).

La NMO o síndrome de Devic se caracteriza por ataques de neuritis óptica y mielitis los cuales provocan gran invalidez neurológica, ceguera y hasta la muerte, estos eventos clínicos pueden ocurrir también en la esclerosis múltiple (EM), pero en la NMO son por lo general más agudos y severos. Durante muchos años se consideró a la NMO como un síndrome monofásico(3,4), caracterizado por presentarse con episodios de novo bilaterales y la ocurrencia de mielitis severas casi simultáneamente o en una sucesión rápida y sin repetición de los eventos; en el tiempo a medida que se fue evaluando mejor a los individuos afectados, se fueron reconociendo pacientes con ataques clínicos separados en el tiempo al menos en meses e incluso en años en algunos casos, imitando en muchos de ellos el curso de brotes y remisiones de la esclerosis múltiple (EM) lo que llevó a postular que la enfermedad era una variante de la EM(1,2).

Históricamente, se diagnosticaba neuromielitis óptica en aquellos pacientes que sufrían un inicio rápido de ceguera en uno o ambos ojos, seguido a los pocos días o semanas por diversos grados de parálisis en los brazos y las piernas. En la mayoría de los casos, sin embargo, el intervalo entre la neuritis óptica y la mielitis transversa es

acute attacks of NMO. Immunosuppressive agents used to prevent relapses.

Keywords: Optic Neuromyelitis , NMO-IgG, aquaporin 4, transverse myelitis, optic neuritis, multiple sclerosis, Devic syndrome, demyelinating pathology

significativamente más largo, a veces, hasta de varios años. Después del ataque inicial, la neuromielitis óptica sigue un curso impredecible. La mayoría de las personas con el síndrome experimentan brotes o períodos de ataques con intervalos de meses o años, seguidos por períodos de remisión en los que tienen una recuperación parcial. Esta forma recurrente de la neuromielitis óptica afecta principalmente a las mujeres. La proporción entre mujeres y hombres es mayor de 4 a 1.(1,3,5,6) Es probable que otra forma de neuromielitis óptica, en la que la persona tiene sólo un ataque grave que se extiende durante uno o dos meses, realmente sea una enfermedad distinta que afecta a hombres y mujeres con igual frecuencia. El inicio de la neuromielitis óptica varía desde la infancia hasta la edad adulta, con dos picos, uno en la infancia y el otro en los adultos de 40 a 50 años(2).

La NMO tiende a seguir un curso monofásico o recidivante, es decir, por brotes o recaídas (más del 70% de los casos tienen un curso recidivante)(3,5). En el monofásico los pacientes experimentan una Neuritis Óptica (NO) unilateral o bilateral y un episodio de mielitis, con un corto período de tiempo entre ellos y sin recaídas posteriores. Sin embargo, los pacientes con un curso recidivante continúan teniendo exacerbaciones de NO y/o mielitis(1,3).

Diferentes pruebas apoyan el diagnóstico de la NMO(1,3,5,6):

- › Resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro y médula espinal: El diagnóstico de NMO se basa en la ausencia de lesiones parenquimatosas cerebrales (excluyendo los nervios ópticos), la RMN de médula espinal muestra signos de alteraciones en T2 que se extiendan sobre tres o más segmentos vertebrales. En la EM las lesiones inflamatorias desmielinizantes se localizan en el cerebro.
- › Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR): Los pacientes con NMO tienen una pleiocitosis de más de 50 leucocitos/mm³, fundamentalmente en los períodos de exacerbación de la mielitis aguda, el

diferencial de leucocitos en el LCR de los enfermos revela la presencia de neutrófilos, estas anomalías pueden reflejar la severidad de la mielitis, la cual a menudo desemboca en la necrosis(2,7) .

- › Aproximadamente el 85% de los pacientes con EM tienen bandas oligoclonales que se detectan en la electroforesis del LCR. Contrariamente a esto, las bandas oligoclonales se presentan solo en el 15-35% de los enfermos con NMO. Alteraciones de la inmunoglobulina G, tales como incremento en la velocidad de su síntesis, pueden aparecer en la NMO, aunque menos comúnmente que en la EM.
- › Exámenes serológicos: Uno o más autoanticuerpos, incluyendo anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti ADN de doble cadena y anticuerpos anti-tiroideos, así como antígenos nucleares extraíbles frecuentemente se encuentran al diagnosticarse la NMO . Es de remarcar a este fin, la importancia del aspecto inmunológico en el avance de la comprensión, clasificación y pronóstico de la NMO. Este avance incluyó la identificación de una inmunoglobulina conocida como igG-nMo, un autoanticuerpo, en el suero de casi la totalidad de los pacientes afectados con NMO así como en pacientes con formas parciales de la afectación (no recurrentes sin mielitis, mielitis recurrentes sin NO y la forma óptico-espinal de EM frecuente en Japón). esta positividad de la igGnMo permitió separar a la NMO y las entidades relacionadas de la EM.(2,4,7,8)
- › Exámenes neurofisiológicos: Los potenciales evocados son potenciales eléctricos generados en el SNC tras la estimulación de un órgano sensitivo/sensorial periférico. Pueden usarse para evaluar la conductividad de los impulsos eléctricos a través de fibras nerviosas mielinizadas. Los que se estudian con más frecuencia en la NMO son los visuales, que pueden ocasionalmente detectar lesiones subclínicas del nervio óptico.(1,3,9)

EPIDEMIOLOGÍA DE LA NMO

La forma recurrente de NMO en la cual se presentan episodios de NO y mielitis separados en el tiempo, es más frecuente en mujeres que en hombres, con una razón de 5:1 de mujeres a hombres. En contraste, la forma monofásica de NMO afecta a hombres y mujeres por igual. La edad media de comienzo es a los 39 años aproximadamente, siendo considerablemente mayor la edad de inicio comparada con la forma brotes y remisiones de EM. Se han informado casos pediátricos con un curso tanto monofásico como recurrente y también casos en etapas más avanzadas de la vida(7,8). La neuro-

mielitis óptica (NMO) es un desorden poco frecuente en la población occidental, basado en las observaciones realizadas por alrededor de 10 años en una población de 3 millones de habitantes en el Noroeste de Inglaterra se estimó un mínimo de incidencia de 0,4/millón/año y una prevalencia de 4/millón. Esto contrasta con una alta incidencia de la neuromielitis óptica (NMO) en la población Asiática, Afro-Caribeña y en descendientes suramericanos, implicando factores genéticos no claramente establecidos. Resulta predominante en la población femenina occidental en razón de 9:1 con respecto a los hombres.(2,3,4,10,11)

Se han reportado casos familiares de neuromielitis óptica (NMO) en los que no se afectan varias generaciones: quizás porque el patrón herencia es complejo o a que existe una baja penetrancia.

INMUNOLOGÍA DE LA NMO

Diferentes mecanismos están involucrados en la patogénesis de esta agresiva enfermedad. La pronunciada reactividad de las inmunoglobulinas y la activación del complemento en los lugares de lesión vascular sugieren que el espacio peri-vascular puede ser el sitio primario del daño en la NMO. Esto pudiera deberse a anticuerpos contra antígenos vasculares o antígenos liberados dentro del SNC, durante el proceso destructivo, que pueden llegar al espacio peri-vascular y ser reconocidos por anticuerpos provenientes de la circulación. Finalmente, puede estar involucrada una reacción inflamatoria no específica, iniciada por complejos inmunes circulantes(7,9). En este escenario, la vía clásica del complemento se activa, permitiendo el reclutamiento de macrófagos activados hacia los sitios peri-vasculares. Los macrófagos activados, conjuntamente con los eosinófilos y los neutrófilos, localmente generan citoquinas, proteasas y radicales libres del oxígeno/nitrógeno que pueden contribuir al daño vascular y parenquimatoso. Lo anterior provoca una destrucción no selectiva de la materia blanca y gris, incluyendo axones y oligodendrocitos . Una localización similar fue encontrada en casos severos de glicoproteína mielínica del oligodendrocito (MOG)-encefalitis autoinmune experimental (EAE); este fenómeno es probablemente debido a la isquemia inducida por el edema(10,11,12,13).

Posteriormente nuevos antígenos liberados durante el proceso destructivo pueden amplificar la respuesta inmune destructiva en la enfermedad. Dentro del SNC inflamado, los linfocitos, astrocitos, macrófagos y microglías representan las principales fuentes de producción de citocinas. Atendiendo al perfil de cito-

quinas que son segregadas por las células T CD4+ estas se dividen en células TH1, que producen grandes cantidades de IFN- γ y TNF- γ , y células TH2, que producen en mayor medida IL-4, IL-10 e IL-13. En la NMO existe un desequilibrio TH1/TH2, predominando una respuesta celular TH2, como se ha demostrado en un gran número de estudios (1,5,14,15) (Figura No 1).

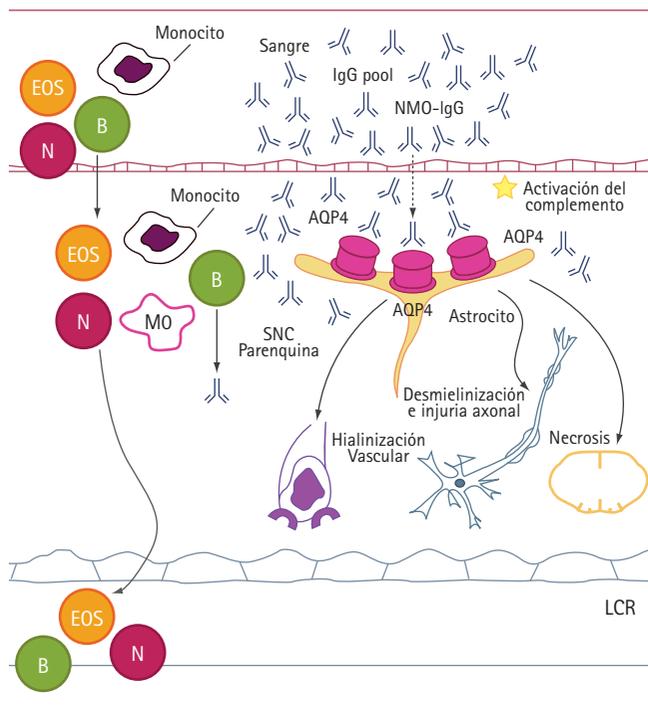


Figura No. 1. Fisiopatología inmunológica de la NMO. MO-IgG: Inmunoglobulina G de la neuromielitis óptica, AQP4: Acuaaporina 4, EOS: Eosinófilo, B: Basófilo, Macrófago. LCR: Líquido cefalorraquídeo. Adaptado de: Wingerchuk DM et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 2007; 9: 805-15.

Papel de los eosinófilos

Una de las características más novedosas que se describen en la histopatología de las lesiones activas de la NMO es la intensidad de la infiltración meníngea y perivascular de la médula espinal con eosinófilos y neutrófilos. Los eosinófilos son funcionalmente activos y probablemente contribuyan al proceso inflamatorio destructivo liberan gránulos básicos con proteínas tales como la neurotoxina, la proteína catiónica y la peroxidasa. Estos gránulos tienen propiedades citotóxicas y sirven como marcadores de activación de estas células. Además, los eosinófilos son una fuente importante de IL-4, la cual puede causar un cambio en el perfil de citocinas de TH1 a TH2(7,9,10,11,16).

Existen evidencias de la expresión de CCR3 en las lesiones de la NMO. CCR3 es el principal receptor

para la quimiocina Eotaxina, un potente quimio-atrayente de eosinófilos que es selectivamente expresado en células TH2. Por lo tanto, la señalización de la eotaxina a través del CCR3 es un importante índice de reclutamiento de eosinófilos.(7,17)

Los gránulos de eosinófilos de la proteína básica de la mielina (MBP) son fuertemente tóxicos para las células endoteliales de forma dosis-dependiente y pueden contribuir al daño vascular en la vasculitis necrotizante asociada con infiltración de eosinófilos. Existe un reporte de eosinofilia en el líquido cefalorraquídeo en un niño con mielitis transversa recurrente y otro de vasculitis eosinofílica y pericarditis en un paciente que presentaba una enfermedad tipo NMO.(2,10,11,18)

Por otra parte, la activación del complemento genera diferentes péptidos activos biológicamente que tienen potencialidades quimioatrayentes. El más relevante clínicamente es el factor quimiotáctico C5a, un producto de ruptura del quinto componente de este complejo. Además de su actividad quimiotáctica, C5a es un potente factor para la activación de eosinófilos. La activación del complemento dentro de las lesiones puede inducir por tanto la producción de factores quimiotácticos, resultando en la activación secundaria de eosinófilos y la consiguiente liberación de proteínas de sus gránulos en las paredes de los vasos (1,3,6,11,19).

El infiltrado eosinofílico observado en los casos de NMO ha sido asociado con el tratamiento crónico con Interferón- γ . En EAE por transferencia pasiva, los eosinófilos invaden el nervio óptico y la médula espinal de 7 a 8 días después de transferidas las células T. (Figura No. 1)(2,3,20,21)

Papel de los anticuerpos anti-MOG, anti-MBP y anti-proteína unidora de calcio de la astrocita (s100 γ)

En la NMO puede encontrarse una prominente respuesta de anticuerpos contra antígenos endógenos de la mielina, tales como MOG. Un reciente estudio analizó la respuesta de anticuerpos contra MOG, MBP y S100 γ en el suero de 4 casos de Enfermedad de Devic. Los autores reportaron una pronunciada respuesta antiMOG (13,22).

POSIBLE RAZÓN PARA LA AFECTACIÓN ANATOMOTOPOGRÁFICA DE LA NMO

Se desconocen las razones por las cuales la médula espinal y el nervio óptico son afectados con preferencia en la NMO. Es posible que estos sitios

tengan un antígeno vascular o del SNC restringido, o que tengan una vulnerabilidad particular al daño mediado por anticuerpos debido a la inherente debilidad de la Barrera Hematoencefálica (BHE). La BHE es altamente impermeable a proteínas plasmáticas y leucocitos circulantes y puede proteger al SNC de una reacción inmunológica. Sin embargo, en algunas áreas donde no es efectiva, tales como las raíces de los nervios espinales, puede suceder que anticuerpos patogénicos circulantes accedan al SNC y difundan a la vecindad inmediata.(3,23,24) En los modelos de EAE las lesiones activas afectan predominantemente la médula espinal y el nervio óptico retrobulbar. Las lesiones en estos dos sitios son reflejo del alto grado de permeabilidad de la BHE en estas regiones comparado con el cerebro (14,25).

La permeabilidad de la BHE incrementada en la médula espinal puede ser debido a propiedades vasculares inherentes a esta región donde los capilares son más largos que en el cerebro. Por tanto, con un proceso inflamatorio de fondo y en presencia de títulos extremadamente elevados de anticuerpos, las lesiones pueden preferentemente, pero no exclusivamente, afectar la médula espinal y el nervio óptico. Esta hipótesis es compatible con la observación de que en estadios tardíos de la NMO, las lesiones a menudo se diseminan a otras regiones del SNC. En resumen, como se ha señalado, existen diferentes mecanismos involucrados en la patogénesis de la NMO. Estrategias terapéuticas futuras diseñadas para limitar el efecto perjudicial de la activación del complemento, la degranulación de eosinófilos y neutrófilos, activación de macrófagos y de la microglia deben ser investigadas (2,7,26).

PAPEL DE LAS CÉLULAS T REGULADORAS

Existen múltiples mecanismos endógenos que inhiben el desarrollo tímico de las células T autorreactivas funcionales. A pesar de esto, persisten poblaciones de células T CD4+ autorreactivas en individuos normales que retienen la capacidad de iniciar una enfermedad autoinmune. Es por eso que son necesarios mecanismos de regulación adicionales que operan en la periferia para proteger contra la generación de respuestas inmunes dirigidas a lo propio.(4,6,27,28.)

Se ha dedicado una considerable atención a las células T CD4+ que expresan la cadena γ del receptor de IL-2 (CD25) ya que la depleción de estas células en ratones sanos induce un Síndrome poliautoinmune. Esta observación avala la importancia del mantenimiento de los niveles y la funcionalidad adecuada de esta

subpoblación celular para evitar la generación de una enfermedad autoinmune (EA)(3,29,30).

Las células con propiedades reguladoras pueden dividirse en 2 tipos: las naturales, generadas por el timo y las inducidas, generadas por estimulación antigénica bajo condiciones especiales en la periferia, las inducidas también han sido denominadas TH3 ó células reguladoras adaptativas.(5,31,32,33)

Los mecanismos de supresión para las células T reguladoras inducidas son fundamentalmente a través de la secreción de citocinas, como la IL-10 y el Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β) y para las naturales se plantea el contacto célula-célula (21). Sakaguchi y cols. fueron los primeros en identificar a la molécula CD25 como marcador de células T reguladoras y CD45RB ha sido identificado posteriormente como otro marcador de estas células. (3,4,5,34)

CLÍNICA DE LA NMO

La manifestación distintiva de la entidad NMO es la ocurrencia ya sea consecutiva o simultánea de no (unilateral o bilateral) y la presencia de mielitis longitudinal extensa (Mle). la NO en NMO tiende a ser más severa, con un mayor deterioro en la agudeza visual residual cuando se la compara con los episodios de novo en EM. (Tabla No. 1) Las características tales como el dolor, el déficit visual, los fenómenos positivos y autonómicos no difieren de otras entidades. (2,35,36,37) La afectación medular suele presentarse como una mielitis transversa completa con debilidad bilateral de miembros superiores e inferiores dependiendo siempre del sitio de afectación medular, compromiso sensitivo y disfunción esfinteriana. Habitualmente se presentan dolores de tipo radicular. si bien no es tan frecuente, puede ocurrir que se comprometa el tronco cerebral, como una extensión de la mielitis cervical, pudiendo causar en casos severos la falla respiratoria y la muerte(2,3,16,38,39).

	EM	NMO
Curso clínico	85% brotes y remisiones 15% primaria progresiva	Comienzo siempre con brotes y remisiones. 80-90% curso con brotes. 10-20% curso monofásico
Edad de comienzo	29 años	39 años
Sexos (F:M)	2:1	5:1

	EM	NMO
Curso secundario progresivo	Común	Infrecuente
RM de cerebro	Lesiones de sustancia blanca periventriculares	Usualmente normal. Ocasionalmente lesiones de sustancia blanca inespecíficas periventriculares, hipotalámicas, cuerpo caloso y de tronco cerebral
RM de médula espinal	Lesiones medulares de menos de 3 segmentos de extensión	Lesiones longitudinales extensas de más de tres segmentos
Bandas oligoclonales en LCR	85%	15-30%
Citología de LCR	Moderada pleocitosis con predominio de células mononucleares	Pleocitosis importante con predominio de células polimorfonucleares
RM, resonancia magnética; LCR, líquido cefalorraquídeo		

Tabla 1: Criterios de Diagnostico diferencial EM y NMO(1,2,3,62)

El diagnóstico requiere todos los criterios absolutos y uno de los criterios principales de soporte o dos criterios de soporte menores (2,17,40).

Criterios Absoluto: (1,2,41,42)

- › Neuritis óptica
- › Mielitis aguda
- › Ausencia de evidencia de enfermedad clínica fuera del nervio óptico o la médula espinal

Criterios de Soporte Principales: (1,3,43,44)

- › Resonancia magnética (RM) de cerebro negativa de inicio (no cumple los criterios para esclerosis múltiple)
- › RM de médula espinal con alteración de la señal extendida a ≥ 3 segmentos vertebrales
- › Pleocitosis en LCR de > 50 GB/mm³ o > 5 PMNs/mm³

Criterios de Soporte Menores: (1,45)

- › Neuritis óptica bilateral
- › Neuritis óptica severa con la agudeza visual fijo inferior a 20/200 en al menos un ojo.

- › Debilidad relacionada al ataque, severa, fija, (MCR ≤ 2) en una o más extremidad

IMAGENOLÓGÍA RADIOLÓGICA EN NMO

Si se realiza una resonancia magnética (RM) durante el ataque agudo (dentro de días o semanas), se puede observar una lesión medular extensa (frecuentemente el segmento cervical bajo y el dorsal alto)(3,46,47,48) (Figura No. 2) que sobrepasa los tres segmentos de longitud de afectación. Esta imagen constituye la prueba diagnóstica más específica para NMO. La imagen muestra principalmente edema medular y realce con contraste en la zona afectada, el cual puede persistir durante meses. Durante el seguimiento, los estudios de RM muestran ausencia de la captación de realce en la zona afectada y la presencia de atrofia del cordón medular con cavitación de este, similar a lo observado en una cavidad siringomiélica. Las lesiones observadas inicialmente pueden resolverse completamente o dejar zonas hiperintensas secuales en la secuencia de T2. En el cerebro, habitualmente se observa un realce con el contraste a nivel de los nervios ópticos durante el episodio agudo, de extensión variable y ocasionalmente extendido hasta el quiasma óptico, indicando el sitio de lesión central cerebral (1,7,49,50).

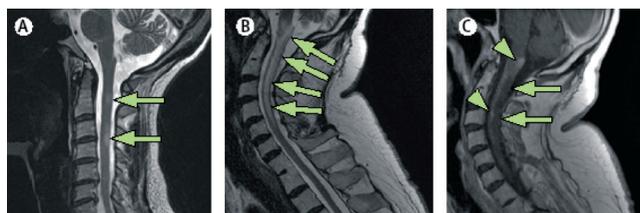


Figura No. 2. Médula espinal en EM y NMO (4,62)

La médula espinal tienen una gran utilidad diagnóstica. Durante la neuromielitis óptica los ataques asociados de mielitis, se representan en lesiones con imágenes de resonancia magnética en T2. A. T2 Sagital de la médula espinal en region cervical dorsal donde se evidencia la lesion oliclonal típica de la esclerosis múltiple B. Sagital T2 de médula espinal cervical se evidencia en la resonancia magnética en un paciente con mielitis aguda muestra una lesión típica, longitudinal, extensa en la médula, situado en el centro de la lesion que se extiende hacia el tronco del encéfalo (flechas). C. En las secuencias potenciadas en T1 sagittal RM, por ejemplo las lesiones agudas pueden ser hipointensas (flechas), lo que podría indicar necrosis y cavitación, mientras que de realce con la administración intravenosa de gadolinio (puntas de flecha) es indicativo de inflamacion.

ASOCIACIONES DE OTRAS PATOLOGÍAS CON LA NMO

Existen numerosos reportes de enfermedad óptico-espinal asociada con enfermedades del tejido conectivo y otras enfermedades autoinmunes, fundamentalmente con la EM. Pacientes japoneses con EM óptico-espinal tienen similar comportamiento a los pacientes con NMO recidivantes y difieren inmunogenéticamente de los japoneses con EM del oeste, que son HLA-DR2 negativo.(4,51,52) En Canadá tienen un riesgo incrementado para diferentes enfermedades que han sido implicadas más en la patogénesis de la NMO que de la EM, entre estas se encuentran las infecciosas enfermedades del colágeno, los síndromes de auto-anticuerpos y las exposiciones a agentes tóxicos. Existen diferentes reportes de la asociación de la NMO con el lupus eritematoso sistémico.(3,53,54) Algunos autores sugieren que exista una relación de los anticuerpos anticardiolipinas y los del lupus anticoagulante. La NMO también se ha encontrado asociada con el Síndrome de Sjögren (SS)(3,55,56).

Existen reportes de casos en los que los anticuerpos anti- Ro SSA (Sjogren síndrome antígeno A) fueron detectados en 7 de 11 pacientes con neuropatía asociada a SS. Los autores se refirieron a una reactividad cruzada entre Ro y HuD, los antígenos asociados con la encefalomiелitis paraneoplásica y la neuropatía sensorial. La NMO fue también descrita en un paciente con anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares (p-ANCA), anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti antígeno del SS (SSA y SSB) .(5,6,56,57)

La NMO se ha asociada con enfermedades infecciosas como las virales, ya que frecuentemente tiene pródromos caracterizados por cefalea, mialgias y síntomas respiratorios altos. Múltiples organismos infecciosos se han propuesto como agentes causantes o co-factores en el desarrollo de la enfermedad, como la mononucleosis infecciosa aguda, la varicela-zoster y las infecciones por HIV-1(7,58).

Se manifiesta una alta frecuencia de alteraciones en la RMN en el eje hipotálamo-pituitario en pacientes con NMO y endocrinopatías asociadas. Vernant y cols. describieron una serie de 8 mujeres de Martinica y Guadalupe, 7 de las cuales tenían una amenorrea secundaria que coincidía con exacerbaciones de NMO. Todas las pacientes sufrieron de NO recurrente y miелitis que fue resistente a la terapia inmunosupresora y finalmente provocó ceguera y paraplejia. En este estudio los hallazgos neuropatológicos demos-

traron una pronunciada necrosis con desmielinización limitada, similar a lo reportado en la NMO(24,27,59).

DIAGNÓSTICO

Ante un paciente que se presenta con un episodio de NO y/o Miелitis se debe sospechar la entidad NMO y por lo tanto una serie de evaluaciones deben ser llevadas a cabo con el fin de arribar a un diagnóstico certero de NMO. Este diagnóstico se establece cuando se cumplen los criterios diagnósticos de NMO establecidos en 1999 y actualizados en 2006. Para ello se debe considerar lo siguiente durante el proceso de evaluación(3,60,61):

- › Está recomendada la evaluación de la presencia de autoanticuerpos séricos. Estos habitualmente se hallan presentes en títulos bajos. aproximadamente el 50% de los pacientes los presentan de manera ya sea clínica o subclínica; sin embargo, el más importante de los anticuerpos séricos que se buscará es sin duda la presencia de IgG-NMO que acercará al diagnóstico clínico del proceso(33,61,62).
- › Los potenciales evocados visuales ocasionalmente pueden detectar las lesiones subclínicas del nervio óptico cuando el examen físico y la historia no lo muestran afectado.
- › La Resonancia Magnética del cerebro es un estudio de suma utilidad en pacientes con sospecha de NMO. La ausencia de lesiones en el parénquima cerebral (excluyendo los nervios ópticos) o la presencia de lesiones inespecíficas en la sustancia blanca que no cumple con los criterios para EM soportan el diagnóstico de NMO. algunos pacientes con enfermedad recidivante acumulan con el tiempo lesiones en la sustancia blanca, pero estas tienden a ser inespecíficas y puntiformes (localizadas en el tronco cerebral y diencefalo) y periventriculares(2,4,5,62).
- › Durante los episodios agudos de NO, la RM puede mostrar realce y edema de ellos mismos o del quiasma.
- › Los episodios de miелitis en NMO se acompañan de lesiones extensas en la RM medular, con edema y realce con el contraste. Esta lesión se extiende longitudinalmente por más de 3 segmentos habitualmente; con el tiempo, el realce y el edema desaparecen y conducen a una atrofia medular persistente, típicamente las lesiones se encuentran en la parte central de la médula(1,2,60).

- › El Icr también puede ser de utilidad al mostrar ocasionalmente un aumento de las células, por encima de 50 por campo aproximadamente con predominio neutrofilico. Es importante y distintiva en cierta forma la escasa frecuencia con que las bandas oligoclonales se observan en NMO a diferencia de la EM, donde están presentes en más del 90% de los pacientes aproximadamente. (62)

ESCLEROSIS MÚLTIPLE ÓPTICA-ESPINAL ASIÁTICA Y NEUROMIELITIS ÓPTICA (NMO)

La neuromielitis óptica (NMO) y la esclerosis múltiple óptica-espinal asiática presentan características neuroimagenológicas, inmunológicas y serológicas similares, [32,38,39] la idea de que estas dos enfermedades sean la misma entidad está apoyada por la infiltración perivascular de eosinófilos, el depósito de complementos y el patrón en roseta de inmunoglobulinas [33], no obstante en Japón los pacientes con estas particularidades se diagnostican como Esclerosis Múltiple (EM) y en América y Europa tales pacientes reciben el diagnóstico de neuromielitis óptica (NMO) (34,40,41), por lo que el debate continua con respecto a la clasificación clínica(42,61,62).

TRATAMIENTO

Todas las recomendaciones terapéuticas en la NMO representan experiencias anecdóticas de una pequeña serie de casos no controlados. La terapia se centra en el tratamiento de los ataques agudos, la prevención médica de las complicaciones y la rehabilitación(2,3,4,60).

La mayoría de los pacientes que presentan NMO con exacerbaciones reciben tratamiento corticosteroide intravenoso. La plasmaféresis ha sido reportada como efectiva en el manejo de las crisis agudas, con o sin trastornos del tejido conectivo asociado(4,3,35,44). Esta intervención reduce el número de auto-anticuerpos circulantes y complejos inmunes lo cual puede explicar su efectividad en algunos pacientes con esta enfermedad. Por otra parte, la inmunoglobulina intravenosa también ha sido usada anecdóticamente (5,37,45).

Los ataques agudos de la médula cervical pueden causar paro respiratorio por lo que los pacientes con alto riesgo para esta complicación requieren de la hospitalización en una Unidad de Cuidados Intensivos. La terapia preventiva se requiere en pacientes con enfermedad recidivante. La mayoría de las pacientes con NMO de Norteamérica reciben tratamiento con IFN- γ parenteral. Algunos médicos, basados en el hecho que no existe una experiencia controlada, creen

que este tratamiento es inefectivo. Sin embargo, en un estudio japonés reciente el IFN -1b mostró efectos beneficiosos(4,46,47,62).

En la E Mexisten fármacos aprobados por la FDA, el Interferon Beta-1b (Betaseron) en 1993, Interferon Beta-1a (Avonex) en 1996, Copaxone (Acetato de Glatiramer o copolímero 1) en 1996 y el recién aprobado Natalizumab, que son altamente costosos y son efectivos en reducir el 30% de las crisis en el caso del IFN beta y el Copaxone y el 66% en el caso del Natalizumab(6,48). En el único estudio de tratamiento prospectivo publicado, Mandler et al. encontraron que 7 pacientes con NMO de reciente diagnóstico se estabilizaron por al menos 18 meses con un régimen de Azatioprina y Prepnisona oral (37,49).

DISCUSIÓN

Aunque la NMO ha sido descrita más de un siglo atrás, pocos avances se han hecho para aclarar exactamente su etiología y fisiopatología(1,2,62). En la última década ha resurgido el interés por esta discapacitante enfermedad, ese interés ha llevado a la identificación del posible *target* antigénico y su anticuerpo (igGnMo antiacuaporina 4)(52,53). La localización precisa de ese *target* antigénico y su función exacta dentro del SNC no ha sido completamente aclarada así como qué papel desempeñaría en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, es claro que esta vía parece estar involucrada directamente con el proceso y que su identificación ha permitido no solo comenzar a aclarar la fisiopatología de la enfermedad(2,54,55,62), diferenciarla de la EM y establecer un pronóstico sino fundamentalmente optimizar parcialmente el tratamiento de los pacientes afectados, dirigiéndolo hacia un aspecto más racional; ya sea inmunosuprimiendo al paciente afectado o eventualmente bloqueando en él la producción de anticuerpos. No obstante, se podría decir que este es solo el principio y mucho queda por descubrir acerca de esta afectación discapacitante y progresiva que en la actualidad ofrece muchos interrogantes y solo algunas respuestas (22,56,57,62).

AGRADECIMIENTOS

Al Departamento de Neurocirugía, Universidad de California, Los Angeles. USA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dean M. Wingerchuk, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. Current Clinical Neurology, 2011, Part 2, 219-32

2. Julien Ratelade, Jeffrey L. Bennett and A. S. Verkman, Evidence against Cellular Internalization in Vivo of NMO-IgG, Aquaporin-4, and Excitatory Amino Acid Transporter 2 in Neuromyelitis Optica. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286, 45156-45164.
3. Puay-Wah Phuan, Julien Ratelade, Andrea Rossi, Lukmanee Tradtrantipand A. S. Verkman, Complement-dependent Cytotoxicity in Neuromyelitis Optica Requires Aquaporin-4 Protein Assembly in Orthogonal Arrays. *J. Biol. Chem*. 2012 287: 13829-13839.
4. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, o'Brien Pc, et al. the clinical course of neuromyelitis optica (devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53(5):1107-14.
5. Ransohoff RM. Illuminating neuromyelitis optica pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jan 24;109(4):1001-2.
6. Weinshenker BG. neuromyelitis optica: what it is and what it might be. *lancet*. 2003;361(9361):889-90.
7. Joanna Kitley¹, M. Isabel Leite¹, Ichiro Nakashima², Patrick Waters¹, Benjamin McNeill¹, Rachel Brown¹, Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* (2012) 135 (6): 1834-49.
8. Manley Gt, Fujimura M, Ma t, et al. aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *nat Med*. 2000;6(2):159- 63.
9. Ehmann Hc, Hartung HP, Hetzel Gr, et al. Plasma exchange in neuroimmunological disorders: Part 1: rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders. *arch neurol*. 2006;63(7):930-5.
10. Katja Van Herle,¹ Jacinta M. Behne,^{2,3} Andre Van Herle,¹ Terrence F. Blaschke,⁴ Terry J. Smith,⁵ and Michael R. Yeaman^{1,6} Integrative Continuum: Accelerating Therapeutic Advances in Rare Autoimmune Diseases *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2012; 52: 523-47
11. Weinshenker BG, o'Brien Pc, Petterson tM, et al. a randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann neurol*. 1999;46(6):878-86.
12. Falcini F, trapani s, ricci l, et al. sustained improvement of a girl affected with devic's disease over 2 years of mycophenolate mofetil treatment. *Rheumatology (oxford)*. 2006;45(7):913-5.
13. Weinstock-Guttman B, ramanathan M, lincoff n, et al. study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (devic disease). *arch neurol*. 2006;63(7):957- 63.
14. Cree Ba, lamb s, Morgan K, et a l. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *neurology*. 2005;64(7):1270-2.
15. Takahashi T, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4. *J Exp Med* 2000; 192: 303-10.
16. Bystry RS, et al. B cells and professional APCs recruit regulatory T cells via CCL4. *Nat Immunol* 2001; 2: 1126-32.
17. McHugh RS, et al. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells: gene expression analysis reveals a functional role for the glucocorticoid-induced TNF receptor 2002; *Immunity* 16: 311-23.
18. Baecher-Allan C, et al. CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol* 2001; 167: 1245-53.
19. Brunkow ME, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet* 2001; 27: 68-73.
20. Morgan ME, et al. Expression of FOXP3 mRNA is not confined to CD4+CD25+ T regulatory cells in humans. *Hum Immunol* 2005; 1: 13-20.
21. Walker MR, et al. Induction of Foxp3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4+CD25- T cells. *J Clin Invest* 2003; 112: 1437-43.
22. Nakamura K, et al. Cell contact-dependent immuno-suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta. *J Exp Med* 2001; 194: 629-44.
23. Bendelac A, et al. Mouse CD1-specific NK1 T cells: development, specificity, and function. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 535-62.

24. Moore KW, et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683-765.
25. Takanashi S, et al. Interleukin-10 inhibits lipopolysaccharide-induced survival and cytokine production by human peripheral blood eosinophils. *J Exp Med* 1994; 180: 711-5.
26. Sakaguchi S. Regulatory T cell: mediating compromises between host and parasite. *Nature Immunol* 2003; 1: 1-4.
27. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-52.
28. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-46.
29. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354: 942-55.
30. Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23: 17-38.
31. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107-14.
32. Cree BA, Goodin DS, Hauser SL. Neuromyelitis optica. *Semin Neurol* 2002; 22: 105-22.
33. Seze J. Neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2003; 60: 1336-38.
34. Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: what it is and what it might be. *Lancet* 2003; 361: 889-90.
35. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-89.
36. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106-12.
37. 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: 473-77.
38. Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 991-1001.
39. Devic E. Myélite aiguë compliquée de névrite optique. *Bull Med (Paris)* 1894; 8: 1033-34.
40. Gault F. De la neuromyéélite optique aiguë. Lyon; 1894.
41. Scolding N. Devic's disease and autoantibodies. *Lancet Neurol* 2005; 4: 136-37.
42. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 382-87.
43. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003; 60: 848-53.
44. 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.
45. Pittock SJ, Weinshenker BG, Wijdicks EF. Mechanical ventilation and tracheostomy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1331-33.
46. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-index: a comparison and diagnostic applications. *Brain* 1990; 113 : 1269-89.
47. Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, et al. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult Scler* 2004; 10: 2-4.
48. Mandler RN, Davis LE, Jerry DR, Kornfeld M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993; 34: 162-68.
49. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol* 2004; 251: 47-52.
50. Barbieri F, Buscaino GA. Neuromyelitis optica in the elderly. *Acta Neurol* 1989; 11: 247-51.

51. Davis R, Thiele E, Barnes P, Riviello JJ Jr. Neuromyelitis optica in childhood: case report with sequential MRI . *Ndings. J Child Neurol* 1996; 11: 164–67.
52. Mirsattari SM, Johnston JB, McKenna R, et al. Aborigines with multiple sclerosis: HLA types and predominance of neuromyelitis optica. *Neurology* 2001; 56: 317–23.
53. Osuntokun BO. The pattern of neurological illness in tropical Africa. Experience at Ibadan, Nigeria. *J Neurol Sci* 1971; 12: 417–42.
54. Cosnett JE. Multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Case report and speculation. *S Afr Med J* 1981; 60: 249–51.
55. Modi G, Mochan A, Modi M, Sa. er D. Demyelinating disorder of the central nervous system occurring in black South Africans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 500–05.
56. Tellez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, Negrete-Pulido RO, Davila-Maldonado L. Longitudinal myelitis associated with systemic lupus erythematosus: clinical features and magnetic resonance imaging in six cases. *Lupus* 2001;10:851–56
57. Kister I, Gulati S, Boz C, et al. Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch Neurol* 2006;63:851–56.
58. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Pure optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan. *Brain* 2002; 125: 2460–68.
59. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Nakashima I, Fujihara K, Lennon VA. OSMS is NMO, but not MS: proven clinically and pathologically. *Lancet Neurol* 2006; 5: 110–11.
60. Misu T, Kakita A, Fujihara K, et al. A comparative neuropathological analysis of Japanese cases of neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64: A39.
61. Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al. Heterogeneity of aquaporin 4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007; 130: 1206–23.
62. Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating Optic Neuromyelitis optic neuritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD001430. DOI: 10.1002/14651858.CD001430.pub3.

CONFLICTO DE INTERÉS: el autor no registra conflictos de interés en este artículo.



UNIVERSIDAD EL BOSQUE

LO QUE **BUSCAS** ↗

ADMINISTRACIÓN DE EMPRESAS INGENIERÍA INDUSTRIAL
INGENIERÍA ELECTRÓNICA BIOINGENIERÍA
INGENIERÍA AMBIENTAL INGENIERÍA DE SISTEMAS
BIOLOGÍA INSTRUMENTACIÓN QUIRÚRGICA ENFERMERÍA
OPTOMETRÍA PSICOLOGÍA ODONTOLOGÍA
PEDAGOGÍA INFANTIL DERECHO EDUCACIÓN BILINGÜE
FILOSOFÍA FORMACIÓN MUSICAL ARTES PLÁSTICAS
ARTE DRAMÁTICO DISEÑO INDUSTRIAL
Diseño y desarrollo de productos artesanales Gestión de empresas de artesanía

PREGRADOS ↗

POSGRADOS

EDUCACIÓN
CONTINUADA

COLEGIO BILINGÜE
GRADOS 10 Y 11



www.uelbosque.edu.co

Por una cultura de la vida, su calidad y su sentido

Av. carrera 9na No. 131 A - 02, Edificio Fundadores - Bogotá D.C.

Teléfonos (1)648 90 00 - 01 8000 11 30 33

 facebook.com/universidadelbosque

 @UEIBosque

 youtube.com/universidadelbosque

Institución de Educación Superior sujeta a inspección y vigilancia por el Ministerio de Educación Nacional. Reg snies 10571, 7777, 1278, 4952, 7772, 91002, 12333, 53071, 52725, 1779, 1780, 1778, 2692, 53049, 13143, 13222, 91493, 7113, 8120, 54924, 15555, 90450, 90451.