

Título propio:



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid

[2.^a EDICIÓN]



T Í T U L O D E E X P E R T O
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
EN LAS **ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES**

Módulo 2

Otras enfermedades desmielinizantes

Lección 6

Enfermedades del espectro neuromielitis óptica

Dra. Mar Mendibe Bilbao

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Cruces. Instituto de Investigación Biocruces Bizkaia.
Universidad del País Vasco (UPV-EHU)

1. Introducción

Los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) engloban una serie de patologías de origen autoinmune del sistema nervioso central (SNC) con afectación preferente, pero no exclusiva, del nervio óptico y de la médula espinal.

El concepto que tenemos hoy en día de la NMO es el de una astrocitopatía de causa autoinmune asociada a anticuerpos contra un canal acuoso, la acuaporina-4 (IgG-AQP4). Afecta de forma preferente al nervio óptico y a la médula espinal, pero hoy en día sabemos que puede afectar a otras estructuras alejadas de estas dos localizaciones e incluso hay casos anecdóticos de afectación de órganos y tejidos fuera del SNC. El reconocimiento de que las manifestaciones clínicas eran más amplias, gracias a la detección de los IgG-AQP4, llevó a que se renombrara como trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (*neuromyelitis optica spectrum disorder* –NMOSD–).

La forma de presentación clínica más frecuente es la neuritis óptica (NO, monocular o bilateral) y la mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE). Hay dos formas de evolución: monofásica y multifásica. Las recaídas o brotes agudos pueden ser severas, altamente discapacitantes y llegar a causar ceguera y/o tetraplejia.

La enfermedad fue descrita por Eugène Devic y Fernand Gault en el siglo XIX, y fruto de su serie de casos se acuñó el término de neuromielitis óptica (NMO) para referirse a ella, aunque durante largo tiempo se la consideró como una variante agresiva de esclerosis múltiple (EM)⁽¹⁾. Sin embargo, el descubrimiento en 2004 de unos anticuerpos altamente específicos de la enfermedad, los anticuerpos contra el canal acuoso acuaporina-4 (IgG-AQP4)⁽²⁾, así como el mayor conocimiento de las características clínicas, radiológicas y patológicas de la enfermedad, fueron fundamentales para su diferenciación definitiva de la EM. El hallazgo de dichos anticuerpos permitió además ampliar el espectro clínico a manifestaciones fuera del nervio óptico y de la médula espinal (por ejemplo, hipo incoercible por afectación del área postrema bulbar o hipersomnia por afectación diencefálica). Esto condujo a la evolución de los criterios diagnósticos (criterios diagnósticos de 2006)⁽³⁾ e introdujo el concepto de NMOSD para referirse a pacientes con formas inaugurales de la enfermedad o aquellos que no cumplieran los criterios diagnósticos pero sí tuvieran anticuerpos IgG-AQP4⁽⁴⁾. Esta distinción terminológica entre NMO y su espectro (NMOSD) concluyó con los últimos criterios diagnósticos en 2015⁽⁵⁾. En ellos se estableció el término de NMOSD como único término para referirse a los pacientes con IgG-AQP4 y clínica nuclear característica de la enfermedad.

Finalmente, es necesario destacar que en la última década se han descubierto otros anticuerpos, los anticuerpos dirigidos contra la glicoproteína de membrana oligodendrocitaria (IgG-MOG) en pacientes que clínicamente cumplirían criterios diagnósticos de NMOSD⁽⁶⁾, pero con características pronósticas diferenciales de los pacientes que presentan IgG-AQP4 o incluso que no presentan ningún anticuerpo⁽⁷⁾.

2. Epidemiología

La NMOSD es mucho más frecuente en mujeres (hasta el 80% de los pacientes), según diferentes estudios, con ratios mujer:hombre que oscilan entre 2,4:1 y 11:1, siendo la proporción de mujeres especialmente alta entre los pacientes que presentan anticuerpos contra AQP4⁽⁸⁾. El predominio femenino es menor entre las formas seronegativas⁽⁷⁾.

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). Generalmente, el curso de la NMOSD es recurrente en el 85-90% de los pacientes⁽⁸⁾. Aunque se trata de una enfermedad minoritaria, es importante diferenciarla de la EM (principal patología con la que establecer el diagnóstico diferencial), pues el pronóstico y los tratamientos de ambas entidades difieren, e incluso algunas de las medicaciones utilizadas en la EM pueden ser nocivas en la NMOSD.

La NMOSD es una enfermedad minoritaria pero distribuida mundialmente y, como tal, han sido descritos casos en todos los continentes y razas. En España, un estudio epidemiológico sobre NMOSD llevado a cabo en Cataluña⁽⁹⁾ (mayoritariamente raza blanca caucásica) tras aplicar los criterios diagnósticos más recientes de 2015 mostró unas cifras de prevalencia de 0,89 por 100.000 habitantes y de incidencia de 0,063 por 100.000 habitantes-año, cifras acordes con las obtenidas en otros estudios con poblaciones similares. Además, se observó un aumento de las cifras de incidencia/prevalencia al aplicar los criterios diagnósticos actuales de 2015 en comparación con los anteriores de 2006.

En otros estudios previos realizados en la isla de la Martinica (población en su mayoría afroamericana), la prevalencia estimada de NMOSD fue de 10 por 100.000 habitantes, mientras que en el condado de Olmsted (Minnesota, Estados Unidos, población mayoritariamente blanca) la prevalencia se estimó en 3,9 por 100.000 habitantes⁽¹⁰⁾. Sin embargo, otros estudios

en población mayoritariamente caucásica han dado cifras inferiores de prevalencia: 0,72 por 100.000 habitantes en Inglaterra⁽¹¹⁾, 1,96 por 100.000 habitantes en Gales⁽¹²⁾ o 0,70 por 100.000 habitantes en Australia-Nueva Zelanda⁽¹³⁾. Incluso, dos estudios epidemiológicos conducidos en población danesa (mayoritariamente blanca) han aportado datos de prevalencia e incidencia dispares: incidencia de 0,07 por 100.000 habitantes-año y prevalencia de 1,09 por 100.000 habitantes en el estudio más reciente de 2018⁽¹⁴⁾, mientras que en uno previo de 2011⁽¹⁵⁾, los autores encontraron una incidencia y una prevalencia muy superiores en la misma población (0,4 por 100.000 habitantes y año, y 4,4 por 100.000 habitantes, respectivamente). Uno de los motivos para esta disparidad fue el uso de criterios diagnósticos diferentes, junto con la presencia de casos falsos positivos.

La prevalencia de NMOSD varía dependiendo de la raza, siendo menos frecuente en la población blanca-caucásica en comparación con etnias no caucásicas, como la asiática, poblaciones afroamericana o latinoamericana. La mayoría de los casos de NMOSD son esporádicos. Los muy escasos casos de pacientes con NMOSD familiar que se han reportado no presentaban un pedigrí multigeneracional, por lo que el patrón de herencia que se ha sugerido sería complejo. En población caucásica, en comparación con controles sanos, la NMOSD se ha asociado a una mayor frecuencia del alelo DRB1*03; por el contrario, la EM se ha asociado a una mayor frecuencia del alelo DRB1*15⁽¹⁶⁾.

3. Etiopatogenia

Las acuaporinas son una familia de proteínas transmembrana que actúan como canales a través de los que pasa el agua y solutos pequeños. La AQP4 es el canal acuoso más común del SNC y se expresa en la membrana del astrocito, fundamentalmente en los pies de los astrocitos en contacto con la microvasculatura. Es un canal implicado en la formación del edema asociado a tumores e isquemia cerebral. La mayor concentración de AQP4 se localiza en el nervio óptico, áreas periventriculares del hipotálamo, el tronco del encéfalo y la sustancia gris de la médula espinal, que son las áreas normalmente implicadas en los principales síndromes clínicos de la NMOSD ^(1,3).

El papel patogénico de los IgG-AQP4 se apoya en los hallazgos patológicos que se detectan en los pacientes con NMOSD. Las lesiones se caracterizan por una extensa desmielinización, daño axonal, necrosis y una intensa infiltración de macrófagos, junto con neutrófilos, eosinófilos y escasas células T. Hay depósitos extensos de inmunoglobulinas y complemento activado, un descenso en el número de los astrocitos perivasculares y pérdida marcada de AQP4. Estudios

in vitro o de transferencia pasiva de los IgG-AQP4 de pacientes a modelos de encefalomielitis autoinmune experimental o por inyección intracerebral directa reproducen esas mismas lesiones patológicas. La inyección intraperitoneal en la rata de anticuerpos monoclonales anti-AQP4 de alta afinidad muestra que la lesión más precoz tiene lugar en el área postrema, una localización en la que la BHE es muy débil y esto causa únicamente una internalización de la AQP4; sin embargo, la entrada posterior a través de las meninges y la microvasculatura ocasiona lesiones típicas similares a las observadas en el ser humano.

Estos estudios sugieren que el evento inicial se produce por la unión del anticuerpo a la AQP4 en la membrana del astrocito, lo que causa su internalización, se altera la fisiología del astrocito y, entre otros efectos, causa la liberación de IL-6, lo que favorece la permeabilización de la BHE y el paso al SNC de células proinflamatorias. Hay que tener en cuenta que la producción de IgG-AQP4 a partir de los plasmoblastos es un proceso dependiente de células T y está asociado a la polarización de células Th17 y a niveles altos de IL-6. Citocina esta última que promueve la diferenciación de los plasmoblastos a célula plasmática y favorece su supervivencia en la médula ósea. Por otra parte, la expresión del transportador de glutamato EAAT2 se reduce tras la unión de IgG-AQP4 a la AQP4, lo que lleva a una menor eliminación del glutamato tóxico del espacio extracelular y conduce probablemente a la muerte por excitotoxicidad del oligodendrocito, y a una desmielinización secundaria.

A su vez, la unión del anticuerpo a la AQP4 (IgG-AQP4 son básicamente de la subclase IgG1 que fija complemento) activará la vía clásica del complemento y, a través de una cascada secuencial, C5 dará lugar al fragmento C5b, que generará el complejo de ataque de membrana, causante de la lisis y muerte celular, y al C5a, que es un potente quimioatrayente de neutrófilos y eosinófilos, que alterará la BHE y amplificarán la activación del complemento. A su vez, la región Fc de la IgG-AQP4 unida al astrocito activará estas células inflamatorias, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos, y causará la destrucción por un mecanismo de citotoxicidad dependiente de células y mediada por anticuerpos. Así, de forma muy resumida, podemos decir que la unión de los anticuerpos a la AQP4 altera la función del astrocito a través de procesos de citotoxicidad celular dependiente de complemento y dependiente del anticuerpo, lo que ocasiona la invasión secundaria de células inflamatorias y la amplificación del daño tisular^(3,4).

Este mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos asociados a la enfermedad es el que ha permitido identificar, entre otros aspectos, dianas terapéuticas y hacer que se lleven a cabo ensayos aleatorizados de fármacos que recientemente han recibido su aprobación⁽⁴⁾.

4. Clínica

Las localizaciones más típicamente afectadas por los brotes inflamatorios son el nervio óptico y la médula espinal, que pueden afectarse simultáneamente en un mismo brote o, lo más frecuente, que se vean afectadas en diferentes brotes separados por meses o años. Con el descubrimiento de los IgG-AQP4 se amplió el espectro clínico a otros síndromes neurológicos fuera del nervio óptico y la médula, y cuyo reconocimiento es importante de cara a establecer una sospecha diagnóstica y un tratamiento adecuado.

4.1. Neuritis óptica

La NO en el contexto de la NMOSD puede ser grave (agudeza visual –AV– inferior a 20/200), con frecuencia hay afectación bilateral y la recuperación visual suele ser peor que en la EM. Las lesiones del nervio óptico pueden ser extensas, con afectación del quiasma, lo que es atípico en la EM. La exploración oftalmoscópica puede mostrar signos de atrofia óptica global y palidez papilar, que típicamente es más pronunciada que en la EM. El examen de los campos visuales generalmente se caracteriza por un escotoma central, aunque son posibles una hemianopsia bitemporal, escotoma paracentral y déficits altitudinales⁽¹⁷⁾. En estudios con tomografía de coherencia óptica (OCT) se ha descrito un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) mayor que en la EM⁽¹⁸⁾; además, este adelgazamiento aparece difusamente distribuido, especialmente en los cuadrantes superiores e inferiores, a diferencia de la EM, donde el cuadrante más afectado es el temporal. Se ha descrito la presencia de edema microquístico macular en NO por NMOSD de forma más frecuente que en la EM, sin que se conozca su significado⁽¹⁹⁾.

4.2. Mielitis

La afectación medular característica es una mielitis transversa extensa. En la resonancia magnética (RM) medular se describe habitualmente una lesión que se extiende a lo largo de 3 o más segmentos vertebrales contiguos (MTLE). Clínicamente, son cuadros graves con paraparesia/paraplejía o tetraparesia, nivel sensitivo simétrico y alteración esfinteriana. Esto supone una diferencia con la EM, en donde la afectación medular tiende a ser de predominio cordonal posterior. En relación con las mielitis relacionadas con la NMOSD, 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, dolorosos, con una frecuencia

de aparición de entre 2 y 15 veces al día. Pueden ocurrir en cualquier momento durante el curso de la NMOSD, 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⁽²⁰⁾. Responden a dosis bajas de fármacos antiepilépticos (carbamazepina, oxcarbazepina).

4.3. Afectación del área postrema

La presencia de hipo incoercible y/o vómitos en pacientes seropositivos para IgG-AQP4 sugirió el área postrema como diana lesional en la NMOSD y supuso una revolución, al ampliar el espectro clínico fuera de la médula y del nervio óptico⁽²¹⁾. El área postrema constituye una de las 6 localizaciones nucleares en los criterios diagnósticos de 2015. Se ha descrito el síndrome del área postrema como debut de la enfermedad hasta en el 17% de los enfermos con NMOSD y, a lo largo de la evolución de la enfermedad, hasta en el 51%⁽²²⁾.

El análisis patológico *post mortem* de pacientes que habían presentado síndrome emético/ hipo incoercible confirmó la presencia de lesiones que implicaban el área postrema bulbar y el suelo del IV ventrículo. Las lesiones se caracterizaron por preservación de la mielina, ausencia o marcada reducción de la inmunorreactividad contra AQP4, moderada presencia de infiltrado inflamatorio parenquimatoso linfocítico y depósito de complemento perivascular, en astrocitos y macrófagos, así como reacción astrogliar prominente⁽²³⁾.

El área postrema podría servir como portal para la entrada de anticuerpos circulantes en el interior del SNC, dado que los capilares de dicha localización son fenestrados (las células endoteliales no presentan *tight junctions*, a diferencia de otras regiones cerebrales) y, por tanto, sin la capacidad de limitar la difusión de moléculas desde la sangre⁽²³⁾. La aparición de síndrome emético e hipo intratable en un paciente con lesión medular cervical alta por NMOSD debe hacer sospechar la extensión de la lesión al bulbo, lo que puede originar un fallo respiratorio neurogénico y ser causa potencial de muerte (muy inusual en la EM).

4.4. Afectación troncoencefálica aguda

Los síntomas troncoencefálicos que se han descrito en pacientes con NMOSD de forma infrecuente son: ataxia, alteración oculomotora, pérdida auditiva, paresia facial, vértigo y neuralgia del trigémino⁽²⁴⁾. Para que un síndrome agudo troncoencefálico sea considerado criterio diagnóstico de esta enfermedad, en ausencia de seropositividad IgG-AQP4, debe

acompañarse de imágenes en la RM características, como las lesiones periependimarias en el IV ventrículo del tronco y el cerebelo⁽⁵⁾.

4.5. Narcolepsia y/o afectación diencefálica

En la NMOSD también se han descrito lesiones que afectan al hipotálamo, el tálamo, el diencefalo y las superficies periependimarias adyacentes al III ventrículo (zonas con elevada expresión de acuaporina-4). Se han descrito casos de encefalopatía por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)⁽²⁵⁾ y casos de narcolepsia con lesiones en la RM típicas⁽²⁶⁾.

4.6. Afectación cerebral

Especialmente en niños, se han descrito síntomas cerebrales difusos, como alteración del nivel de conciencia, cambios conductuales severos, crisis epilépticas o hemiparesia, con presencia de lesiones en la RM amplias, confluentes, unilaterales o bilaterales, en la sustancia blanca subcortical o profunda. En la NMOSD también se han descrito lesiones extensas que afectan a la mitad o más de la longitud del cuerpo calloso, difusas, heterogéneas y edematosas, y lesiones largas del tracto corticoespinal, que pueden extenderse por la cápsula interna y el pedúnculo cerebral, así como lesiones cerebrales periependimarias, a menudo con presencia de captación de contraste en la RM⁽²⁷⁾.

4.7. Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica paraneoplásico

La causa paraneoplásica de la NMOSD es infrecuente (3%). Se asocia a determinados tumores, principalmente cáncer de pulmón no de células pequeñas, linfoma B y cáncer de mama⁽²⁸⁾. Son pacientes que presentaron un inicio de la enfermedad a mayor edad (55 años de media), mayor proporción de hombres afectados que en la NMOSD no paraneoplásica y que frecuentemente presentaron como síntomas de inicio MTLE y náuseas/hipo incoercibles.

5. Exploraciones complementarias

5.1. Resonancia magnética cerebral

Hasta un 50-85% de los pacientes seropositivos para IgG-AQP4 presentan lesiones en la RM craneal, de características y localización diferentes a las presentes en pacientes con EM. En la NMOSD las lesiones cerebrales más frecuentes son de pequeño tamaño (< 3 mm), localizadas en la sustancia blanca subcortical y/o profunda, hiperintensas en secuencias T2 o FLAIR⁽²⁷⁾. Estas lesiones son cada vez más frecuentes a medida que avanza la enfermedad y hasta un 10% de los pacientes con NMOSD pueden cumplir criterios de diseminación espacial propios de la EM.

Otras lesiones características en pacientes con NMOSD corresponden a zonas de elevada expresión de AQP4⁽²⁹⁾, son lesiones periependimarias que rodean el sistema ventricular (por ejemplo, lesiones diencefálicas que rodean el III ventrículo y acueducto, que pueden extenderse al tálamo, al hipotálamo y al borde anterior del diencefalo; lesiones dorsales adyacentes al IV ventrículo, incluyendo el área postrema y los núcleos del tracto solitario; y lesiones periependimarias alrededor de los ventrículos laterales). Las lesiones que afectan al cuerpo calloso se han descrito entre el 12-40% de los pacientes con NMOSD. A menudo son edematosas, implicando todo el grosor del esplenio. También pueden darse lesiones en los hemisferios cerebrales, generalmente extensas y tumefactas (> 3 cm de diámetro largo) o de distribución radial siguiendo los tractos de la sustancia blanca. En cambio, las lesiones en la EM son discretas, ovoideas y perpendiculares a los ventrículos, e implican la parte más inferior del cuerpo calloso. Las lesiones en NMOSD se localizan sobre todo junto a los ventrículos laterales, siguiendo la línea ependimaria⁽²⁹⁾.

En general, la presencia de captación de contraste en las lesiones de NMOSD acostumbra a ser baja (entre un 9 y un 36% de los pacientes). La captación suele ser pobremente delimitada, en ocasiones con un patrón parcheado, que difiere de la captación ovoidea o en anillo/anillo abierto con límites bien definidos de las lesiones de la EM. También se ha descrito captación lineal de la superficie ependimaria de los ventrículos laterales. Sin embargo, la presencia de captación nodular bien definida o meníngea es muy infrecuente⁽²⁹⁾. En los pacientes con NO, la RM orbitaria puede mostrar captación en uno o ambos nervios ópticos, así como hiperintensidad en T2. En la NMOSD hay una mayor tendencia a la afectación posterior del nervio, incluyendo quiasma, y a la afectación bilateral simultánea⁽³⁰⁾.

5.2. Resonancia magnética medular

Las lesiones medulares características son extensas, se extienden sobre 3 o más segmentos vertebrales. Es el hallazgo radiológico más específico de NMOSD⁽³⁾. Entre un 67 y un 97% de los pacientes con NMOSD presentan lesiones medulares extensas al inicio o durante el seguimiento. Un 10% puede debutar con una mielitis de menor longitud. Los segmentos cervicales y dorsales son los más comúnmente afectados, con un 93% de las lesiones identificadas entre C2 y D8. Durante la fase aguda, las lesiones suelen presentar márgenes irregulares, con predilección por la sustancia gris central; es frecuente 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, con captación de contraste difusa y heterogénea. En algunos casos graves, se ha detectado cavitación desde la fase aguda⁽³¹⁾. Estas características difieren de las presentadas por las mielitis que suceden en la EM, que acostumbran a ser cortas, asimétricas y a menudo cordonales posteriores.

Durante la remisión o tras recibir tratamiento, una lesión inicialmente extensa puede aparecer fragmentada en múltiples placas más pequeñas (de menos de 3 segmentos), por lo que va a ser importante el momento en el que se haga la RM. El comportamiento evolutivo de las lesiones es variable y abarca desde casos con resolución completa o prácticamente completa hasta diferentes grados de remisión parcial y atrofia medular. En niños, el hallazgo de una MTLE es menos específico de NMOSD que en los adultos. Es frecuente que los niños con otras enfermedades como la encefalomielitis aguda diseminada (ADEM) sufran MTLE⁽²⁷⁾.

5.3. Estudio del líquido cefalorraquídeo

La inflamación presente en el LCR durante los brotes de NMOSD, especialmente las mielitis graves, puede ser importante. En estos casos, puede observarse pleocitosis de entre 50 y 1.000 leucocitos por μL , con un predominio de polimorfonucleares, así como hiperproteínorraquia (de 100 a 500 mg/dL). Esto contrasta con la EM típica, en la que la bioquímica del LCR es normal o muestra pleocitosis linfocítica leve (menos de 25 leucocitos por μL)⁽⁴⁾. Las bandas oligoclonales de IgG están presentes hasta en un 85% de los pacientes con EM. Solo se encuentran en el 10-30% de los casos de NMOSD⁽⁷⁾. Otros biomarcadores en el LCR de pacientes con NMOSD incluyen neurofilamentos (Nf), relacionados con el 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 Nf en los pacientes con NMOSD⁽³²⁾.

5.4. Anticuerpos contra el canal acuoso acuaporina-4 y contra la glicoproteína de membrana oligodendrocitaria

En 2004, Lennon *et al.* detectaron un nuevo anticuerpo de tipo IgG presente en el suero de pacientes con NMOSD, pero no en el suero de pacientes con EM u otras enfermedades neurológicas, al que denominaron IgG-NMO1. El patrón inmunohistoquímico característico que apreciaron en los cortes de cerebro de ratón fue la unión de este anticuerpo a nivel pial, subpial, en los 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 localizaba en la BHE y, de hecho, un año después, el mismo grupo descubrió que estos anticuerpos iban dirigidos selectivamente contra epítomos del dominio extracelular de la proteína AQP4, con lo que estos anticuerpos pasaron a denominarse IgG-AQP4.

Las acuaporinas son una familia de proteínas transmembrana que actúan como canales a través de los que pasan agua y solutos pequeños. En el cerebro están presentes la acuaporina-1 (AQP1) y la AQP4. Los IgG-AQP4 pertenecen mayoritariamente al subtipo IgG1 y, por tanto, con capacidad para activar la cascada clásica del complemento. Apenas un 10% de los pacientes con NMOSD presentan anticuerpos de tipo IgM y su análisis rutinario no parece estar justificado, dado que, en estudios que han evaluado su presencia, todos los pacientes IgM positivos también fueron IgG positivos y ninguno de los IgG negativo fue positivo para IgM.

Es infrecuente encontrar IgG-AQP4 restringidos al LCR; lo más frecuente es hallarlos únicamente en suero o en suero y LCR de forma concomitante. La presencia de IgG-AQP4 se asocia a peor pronóstico en comparación con pacientes con NMOSD y anticuerpos IgG-MOG. A raíz de la formulación de los nuevos criterios de 2015, la detección de IgG-AQP4 cobra un protagonismo principal, al ser diferentes los criterios diagnósticos en función de su presencia/ausencia. Sin embargo, la utilidad de la monitorización de los títulos de IgG-AQP4 como marcador de actividad clínica o respuesta al tratamiento no se ha demostrado.

Los **anticuerpos contra MOG** son de tipo IgG (IgG-MOG) y van dirigidos contra la glicoproteína de membrana oligodendrocitaria (MOG), situada en la capa más externa de la mielina. MOG es una proteína transmembrana y representa el 1% del total de las proteínas del SNC.

El espectro clínico asociado a IgG-MOG es extenso e incluye principalmente síndromes inflamatorios desmielinizantes adquiridos del SNC. Estos anticuerpos son claramente más frecuentes en la edad pediátrica (presentes hasta en el 30% de todos los eventos desmielinizantes frente a un 6% en adultos). Clínicamente, en niños menores de 11 años, se asocia frecuentemente a otro tipo de enfermedades desmielinizantes como la ADEM.

6. Criterios diagnósticos

A lo largo de los años se han propuesto diferentes criterios diagnósticos. Los primeros en formularse fueron los propuestos por Weishenker en 1999⁽³³⁾. Incluían como requerimientos absolutos que un paciente experimentara los 2 episodios considerados cardinales en la enfermedad, es decir, debía haber sufrido tanto una NO como una mielitis, sin síntomas o signos que implicaran a otras estructuras del SNC. Con el fin de aumentar la especificidad del diagnóstico, se incluían criterios de apoyo mayores y menores, como las características de los brotes (NO bilateral, gravedad del brote), las características de la RM cerebral-medular y el perfil del LCR. 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 de la enfermedad o el hecho de no tener en cuenta los anticuerpos contra AQP4.

En el 2006 se modificaron⁽³⁾ (**Tabla 1**). En estos, igualmente se seguía considerando como criterios obligados que el paciente hubiera presentado afectación de nervio óptico y la médula, y además debía cumplir 2 de 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-AQP4. Estos criterios 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%)⁽³⁴⁾. Sin embargo, aquellos pacientes con formas parciales o que podrían constituir el debut de la enfermedad –mielitis transversa recurrente sin NO o NO recurrente sin mielitis, pero con anticuerpos positivos– quedaban excluidos del diagnóstico con estos criterios.

Así, en 2007 (**Tabla 2**) se acuñó el término de NMOSD para hacer referencia precisamente a estas formas parciales o inaugurales que fueran positivas para IgG-AQP4 pero que no cumplieran los criterios diagnósticos de 2006, por lo que durante un tiempo convivieron los términos NMO (pacientes que hubieran presentado NO y mielitis y 2/3 criterios de 2006) y NMOSD (pacientes con formas parciales que tuvieran IgG-AQP4 pero no llegaran a cumplir los criterios de 2006 por ser forma inaugural o incompleta o presentar clínica diferente de nervio óptico y médula)⁽⁴⁾.

Esta distinción finalizó cuando, en 2015, un panel internacional de expertos formuló unos nuevos criterios⁽⁵⁾ (**Tabla 3**), actualmente vigentes, donde se aunaron los términos NMO y NMOSD en un solo término, NMOSD, y donde los criterios diagnósticos se separaron en función de la presencia/ausencia del anticuerpo IgG-AQP4.

Neuritis óptica

Mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE)

Dos de los tres criterios adicionales:

- MTLE extensa > 3 cuerpos vertebrales
- Resonancia magnética compatible (Paty.)
- AQP4-IgG +

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la neuromielitis óptica (Wingerchuck, 2006).

Neuromielitis óptica (NMO) o neuritis óptica (NO) o
mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE)

AQP4-IgG +

Síndrome cerebral agudo compatible

Tabla 2. Criterios del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) de 2007.

De acuerdo con estos criterios, aquellos pacientes seropositivos para IgG-AQP4 deben haber presentado al menos 1 episodio clínico de los considerados nucleares, esto es, una NO, una mielitis, un síndrome del área postrema, un síndrome clínico diencefálico, un síndrome troncoencefálico agudo o un síndrome cerebral sintomático, para establecer el diagnóstico de NMOSD.

Con estos criterios se unifica el concepto neuromielitis óptica (NMO) y espectro de la NMO (2006 y 2007) en un único término, NMOSD, y se estratifica por seroestatus

Criterios diagnósticos para NMO con AQP4-IgG +

1. Al menos 1 característica clínica nuclear (neuritis óptica, mielitis transversa longitudinalmente extensa –MTLE– o síndrome cerebral agudo como afectación del área postrema, síndrome diencefálico y resonancia magnética –RM– característica)
2. Prueba positiva para AQP4-IgG usando el mejor método de detección posible. Se recomienda determinación por células transfectadas (CBA)
3. Excluir otros diagnósticos posibles

Criterios diagnósticos para NMO con AQP4-IgG – o no testados

1. Al menos 2 o más características clínicas nucleares (neuritis óptica –NO–, MTLE o síndrome cerebral agudo con RM característica)
2. Que cumplan los siguientes requisitos adicionales:
 - Diseminación espacial (2 o más características clínicas diferentes, NO o MTLE recurrente)
 - Criterios de RM compatibles MTLE >3 segmentos vertebrales
 - AQP4-IgG negativos o no disponibles
 - Excluir otros diagnósticos posibles

Tabla 3. Criterios diagnósticos del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) de 2015.

Los criterios para diagnosticar pacientes NMOSD seronegativos para IgG-AQP4 o con serostatus desconocido son más exigentes, dado que se requiere que el paciente haya presentado al menos 2 episodios nucleares con criterios de diseminación en el espacio y que al menos 1 de los episodios sea una NO, una mielitis o un síndrome del área postrema. No solo basta con esto, sino que además, en función de los episodios nucleares, deben cumplirse unas características de imagen adicionales. Estos criterios son aplicables también a la NMOSD pediátrica.

La aplicación de los criterios de 2015 ha supuesto un aumento de la sensibilidad diagnóstica respecto a los anteriores de 2006⁽³⁵⁾, pero una de las limitaciones es que no tienen en cuenta los pacientes con IgG-MOG positivos.

7. Pronóstico

El curso natural de la NMOSD sin tratar puede ser devastador. Puede provocar una discapacidad residual desde los brotes iniciales. Ya en 1999 se describió que la mitad de los pacientes con NMO experimentaban discapacidad visual severa o tetraparaparesia en los primeros 5 años⁽³³⁾. Estudios más recientes han mostrado una mejoría del curso clínico de los pacientes con NMOSD, asociada a un tratamiento precoz de la enfermedad. El 85-90% de los pacientes evolucionan en brotes recurrentes. Los brotes pueden ocurrir a lo largo de toda la duración de la enfermedad con un intervalo impredecible y sin que haya variación estacional.

El pronóstico clínico es variable entre pacientes. En 2 estudios que incluyeron más de 100 pacientes con NMOSD^(36,37), entre un 10 y un 22% de los pacientes presentaron discapacidad residual severa ya desde el primer ataque, un 20% presentó discapacidad severa dentro de los 2 primeros años del debut y otro 20% mostró discapacidad leve tras más de 10 años de duración de enfermedad. En un estudio de NMOSD realizado en población española, un 40% de los pacientes quedó con una puntuación en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) de 6,0 y un 44% quedó con una AV < 0,2 tras un seguimiento prolongado (mediana: 7,2 años)⁽⁷⁾. En este estudio, en pacientes seropositivos para IgG-AQP4 la mediana de tiempo hasta llegar a una EDSS de 6,0 fue de 11,6 años.

La tasa de brotes se ha establecido entre 0,7 y 1,3 recaídas/año según la serie. Aunque el intervalo de tiempo hasta el segundo brote es variable, dicho intervalo es más corto si la topografía inicial es NO, especialmente en pacientes jóvenes. A diferencia de la EM, los ataques en la NMO son generalmente graves y los pacientes se recuperan con secuelas, por lo que acostumbran a ir acumulando discapacidad como consecuencia de los diferentes brotes (Tabla 4). Por ello, uno de los pilares del tratamiento de la enfermedad irá encaminado a la prevención de los brotes, de manera que los pacientes puedan mantener una cierta estabilidad clínica.

La mortalidad oscila entre el 5 y el 12%(8), lejos de la cifra del 50% en estudios antiguos que aplicaban los criterios de 1999, aunque en los últimos años la tendencia es hacia una menor mortalidad, al tratar 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 NMOSD de la Clínica Mayo, hasta un tercio de las formas recurrentes experimentaron una mielitis grave que causó un fallo respiratorio y muerte⁽²⁴⁾.

EM	NMOSD
Edad media inicio: 29 años	Edad media inicio: 39 años
Ratio M:V de 2:1	Ratio M:V de 9:1
LCR: BOC + (90%)	LCR: pleocitosis mayor con polimorfonucleares. BO + (10%)
RM: diseminación en tiempo y espacio	RM cerebral: no lesiones típicas de EM, lesiones medulares > 3 segmentos
Se desconoce la causa que la provoca; inmunidad celular (células T) y humoral	Causada por anticuerpos frente a AQP4 (inmunidad humoral)
Diana: mielina, antígeno desconocido	Diana: astrocito
La progresión de la enfermedad es una de las causas principales de la discapacidad	Brote asociado con importante discapacidad. La progresión de la enfermedad es excepcional; los brotes son los causantes de la discapacidad
Terapias inmunomoduladoras e inmunosupresoras han demostrado alta eficacia en el control de los brotes y parcial en la discapacidad	La instauración precoz de terapias inmunosupresoras ha demostrado eficacia

BOC: bandas oligoclonales; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética

Tabla 4. Diferencias entre esclerosis múltiple (EM) y trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD).

Los factores que se han asociado a un peor pronóstico de la enfermedad en pacientes seropositivos para IgG-AQP4 son: etnia no caucásica (4,3 veces más riesgo)^(7,36) y mayor edad al inicio de la enfermedad (1,7 veces más riesgo por cada 10 años). Los pacientes con NO al inicio presentan mayor riesgo de desarrollar ceguera⁽³⁶⁾. Un retraso de más de 4 años en el inicio de inmunoterapia se asoció de forma independiente con alcanzar una EDSS superior a 6,0⁽²²⁾. El sexo femenino se ha asociado a mayor probabilidad de brote en pacientes con NMOSD y IgG-AQP4⁽⁴⁾. Los pacientes más jóvenes al inicio fueron más propensos a padecer brotes de NO. El uso temprano de inmunosupresores se ha asociado a un riesgo más reducido de sufrir brotes; sin embargo, la administración de fármacos modificadores de la evolución de la EM (interferón beta, fingolimod) se ha asociado a un aumento del riesgo de brotes⁽³⁸⁾.

Se ha discutido si la presencia de IgG-AQP4 se relaciona con un peor pronóstico. Los estudios realizados en pacientes con NMOSD que cumplieran criterios de 2006 y basados en población mayoritariamente blanca no han hallado diferencias entre seropositivos y seronegativos^(7,39) en cuanto al curso de la enfermedad, excepto para los pacientes con NMOSD e IgG-MOG,

los cuales sí han presentado un pronóstico mejor en comparación tanto con pacientes con IgG-AQP4 como con pacientes con NMOSD y seronegativos⁽⁷⁾. Un estudio llevado a cabo en pacientes que debutaban con la enfermedad de forma tardía (por encima de los 50 años) ha mostrado un peor pronóstico en aquellos pacientes seronegativos respecto a los positivos⁽⁴⁰⁾ pero, dado el bajo número de pacientes incluidos, estos resultados necesitarían ser validados en otras cohortes.

8. Tratamiento

8.1. Tratamiento del brote

Los brotes de la NMO se tratan con altas dosis de corticoides, habitualmente con 1 g/día de metilprednisolona intravenosa durante 5 días, seguidos de 1 mg/kg/día de prednisona oral con descenso paulatino, manteniendo una dosis baja (10 mg a días alternos) durante 6-12 meses. Sin embargo, las recaídas con este tratamiento son frecuentes. Si existe empeoramiento durante el tratamiento con corticosteroides, la alternativa es el recambio plasmático (PLEX), que se ha demostrado eficaz en más del 50% de los casos. Esto es lógico, dada la patogenia de la enfermedad, con un mecanismo fundamentalmente humoral. El principal determinante de la eficacia de la plasmaféresis es la rapidez en su inicio. Habitualmente, se realizan entre 5 y 7 sesiones en 2 semanas. La mejoría tras la plasmaféresis se inicia en los primeros días.

Durante la fase aguda de una recaída se deben de tomar decisiones tempranas, aun sin un diagnóstico seguro, pero sin asumir riesgos innecesarios. Son predictores de buena respuesta la rapidez en el inicio de tratamiento, el sexo masculino y la conservación de los reflejos osteotendinosos.

8.2. Tratamiento inmunosupresor

La NMO puede tener un pronóstico funcional grave, por lo que el tratamiento inmunosupresor debe instaurarse precozmente. Esto nos ayudará a reducir la dosis de corticoides. Las primeras propuestas de tratamiento surgieron de descripciones aisladas o estudios no controlados, por lo que no es posible establecer comparaciones ni conclusiones. Se debe valorar la relación riesgo-beneficio en la NMO. El objetivo principal del manejo del NMOSD es la prevención de

recaídas, tanto para los pacientes que son AQP4-IgG-seropositivos en la presentación inicial, que tienen más de un 70% de riesgo de recaída en el año siguiente, como para todos los pacientes, ya sean seropositivos o seronegativos.

El régimen clásico de tratamiento inmunosupresor es azatioprina (2-3 mg/kg/día) y prednisona oral (1 mg/kg/día) en pauta descendente. Tras 2 meses de prednisona oral, se reduce muy lentamente hasta una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg/día. La duración del tratamiento con azatioprina no está estandarizado, pero es frecuente el incremento del riesgo de recaídas cuando se suspende. También se están utilizando otros inmunosupresores como el micofenolato de mofetilo. Debido a la discapacidad asociada a los brotes, es imperativa la instauración de tratamiento tras el diagnóstico. El esquema tradicional en el tratamiento de mantenimiento de los NMOSD se basa en el inicio con inmunosupresores (IST) (azatioprina, micofenolato de mofetilo y/o rituximab –RTX–); la eficacia de estos tratamientos ha sido demostrada mediante estudios observacionales retrospectivos y prospectivos no controlados, por lo que se utilizan en indicaciones diferentes a las aprobadas en ficha técnica (*off-label*). Sin embargo, es perentorio un correcto diagnóstico, ya que tratamientos aprobados para la EM (IFN- β , natalizumab, fingolimod o alemtuzumab) han demostrado empeorar los NMOSD.

Recientemente, se han publicado los resultados de los ensayos clínicos, que han demostrado eficacia en la prevención de ataques. Esto ha conllevado la aprobación de 3 nuevas moléculas, eculizumab, satralizumab e inebilizumab, y demostrado la eficacia de fármacos clásicos como rituximab y tocilizumab. A continuación, describimos cada una de ellas.

8.3. Rituximab

El rituximab se ha demostrado que reduce significativamente la tasa de brotes y puede estabilizar el curso de la enfermedad. Es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al antígeno CD20 de la superficie de los linfocitos B y por diversos mecanismos reduce su recuento en sangre periférica sin actuar sobre las células hematopoyéticas. Se recomienda mantenerlo de manera crónica con controles de seguridad para evitar efectos secundarios.

8.4. Eculizumab (Soliris®)

El eculizumab está indicado en adultos con NMOSD AQP4-IgG-seropositivos con curso recidivante de la enfermedad.

- Compuesto: anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la proteína C5 del complemento terminal y evita su escisión en C5a, proinflamatorio, y C5b, que coordina la formación del complejo de ataque de membrana.
- Eficacia: el ensayo *PREVENT* incluyó 143 pacientes NMOSD seropositivos que fueron asignados aleatoriamente para recibir eculizumab o placebo combinado. El objetivo primario fue el tiempo hasta la primera recaída; de las 23 recaídas adjudicadas, 3 ocurrieron en el grupo con eculizumab, y 20 en el de placebo, lo que se tradujo en una reducción del riesgo relativo del 94% (HR: 0,058; IC 95%: 0,017 a 0,197; $p < 0,0001$). En ambos brazos se permitió la terapia con IST de fondo (76 vs. 24% sin tratamiento adyuvante), con azatioprina o micofenolato de mofetilo, pero no rituximab (mecanismo de acción incompatible con eculizumab). La fase de extensión apunta hacia una reducción sostenida de la tasa de recaída.
- Dosis: administración intravenosa de 900 mg semanales las primeras 4 dosis, seguida de una dosis de mantenimiento de 1.200 mg cada 2 semanas a partir de la semana 5.
- Efectos adversos: cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, dolor de espalda y náuseas. El tratamiento con eculizumab se asocia con un mayor riesgo de infección por *Neisseria meningitidis*; los pacientes deben ser inmunizados con vacunas meningocócicas.

8.5. Inebilizumab (Uplizna®)

El inebilizumab está indicado por la European Medicines Agency (EMA) en adultos con NMOSD AQP4-IgG seropositivos.

- Compuesto: anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína CD19 de los linfocitos B. Después de unirse a CD19, MEDI-551 genera una respuesta de linfocitos T citotóxicos y un fuerte fenómeno de ADCC que suprime las células B de las células pro-B a los plasmablastos tempranos.
- Eficacia: el ensayo fase II/III *N-MOMentum* incluyó 230 pacientes (92% seropositivos) que fueron asignados aleatoriamente al tratamiento intravenoso ($n = 175$) o placebo ($n = 56$). No se permitía el uso de IST concomitante. El objetivo primario fue el tiempo hasta la primera recaída. El ensayo tuvo una finalización precoz tras un análisis intermedio a los 197 días (6,5 meses) debido a la clara superioridad del fármaco en la reducción de la tasa de brotes del 12 vs. 39% (ARR: 27%; HR: 0,27; IC 95%: 0,15 a 0,50).

- Dosis y administración: administración intravenosa en una dosis inicial de 300 mg, seguida 2 semanas después de una segunda dosis de 300 mg. A partir de entonces, se administran 300 mg en infusión cada 6 meses. Los pacientes deben recibir premedicación con glucocorticoide, antihistamínico y un antipirético antes de cada infusión de inebilizumab. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar reacciones a la infusión durante y por lo menos una hora después del final de la infusión.

Se requiere descartar hepatitis B, hepatitis C y tuberculosis antes de la primera dosis. El tratamiento debe retrasarse para los pacientes con infección activa hasta que se resuelva. Los niveles de inmunoglobulina deben controlarse antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento.

- Reacciones adversas: las reacciones adversas más comunes fueron infección del tracto urinario, cefalea, artralgia, náuseas y dolor de espalda. La tasa de todos los eventos adversos y eventos adversos graves fue similar entre los grupos de inebilizumab y placebo.

8.6. Satralizumab (Enspryng®)

El satralizumab está indicado en monoterapia o en combinación con IST para el tratamiento del NMOSD en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años AQP4-IgG-seropositivos.

- Compuesto: anticuerpo monoclonal humanizado que se une a los receptores de interleucina-6 (IL-6R), suprimiendo así la inflamación mediada por las vías de señalización de IL-6.
- Eficacia: la seguridad y la eficacia se evaluaron en los ensayos fase III *SAkuraSky* y *SAkuraStar*, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de tiempo hasta el evento de pacientes AQP4 seropositivos (70%) y AQP4 seronegativos (30%) con NMOSD. En el *SAkuraSky*, 83 pacientes fueron asignados aleatoriamente a satralizumab 120 mg o placebo. Hubo menos recaídas entre los pacientes asignados al fármaco en comparación con los asignados a placebo (20 frente a 43%; ARR: 23%; HR: 0,38; IC 95%: 0,16 a 0,88). En el subgrupo de 28 pacientes seronegativos para anticuerpos anti-AQP4, el número de recaídas fue similar en ambos grupos (36 frente a 43%; ARR: 7%; HR: 0,66; IC 95%: 0,2 a 2,24). El *SAkuraStar* tuvo un diseño similar, excepto que no se permitía la terapia IST concomitante. El satralizumab en monoterapia redujo la tasa de recaídas (30 frente al 50%; ARR: 20%; HR: 0,45; IC 95%: 0,23 a 0,89).

- Dosis: administración subcutánea de una dosis de carga de 120 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento de 120 mg cada 4 semanas. Se requiere descartar hepatitis B y tuberculosis antes de la primera dosis. El tratamiento debe retrasarse para los pacientes con infección activa hasta que se resuelva.

Los niveles de transaminasas hepáticas y neutrófilos deben controlarse antes de la primera dosis y durante el tratamiento.

- Efectos adversos: los efectos adversos más comunes son nasofaringitis, cefalea, infección del tracto respiratorio superior, gastritis, erupción cutánea, artralgia, dolor en las extremidades, fatiga y náuseas.

Adaptar el tratamiento con estos nuevos agentes a las necesidades específicas de un paciente NMOSD requiere considerar el historial de recaídas, los riesgos de inmunovigilancia y los costes y la viabilidad a largo plazo ^(41,42). Actualmente, estos agentes están aprobados para pacientes seropositivos, lo que implica que los seronegativos tienen opciones limitadas.

Se están explorando nuevos agentes que actúan sobre diferentes puntos críticos de la cascada inmunopatológica. En conjunto, estas terapias se dirigen a las células B, los anticuerpos AQP4, la BHE, el sistema del complemento y la producción de granulocitos.

En cuanto al tratamiento sintomático, es conveniente que el paciente sea controlado por un equipo multidisciplinario con rehabilitación, urología, fisioterapia y oftalmología.

Conclusiones

La neuromielitis óptica es una enfermedad infrecuente para la que disponemos de un buen marcador serológico: los anticuerpos IgG-NMO/AQ4.

Se debe ampliar el espectro clínico:

- mielitis extensas (MTLE)
- neuritis óptica
- afectación fuera del NO y MTLE: por ejemplo, vómitos e hipo

Es probable que el fenotipo clínico asociado a los anticuerpos IgG-MOG represente a otra entidad con mecanismos patogénicos diferenciados.

Referencias bibliográficas

1. Jarius S, Wildemann B. Devic's disease before Devic: On the contribution of Friedrich Albin Schanz (1863-1923). *J Neurol Sci.* 2017 Aug 15;379:99-102. [\[Pubmed\]](#)
2. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X. [\[Pubmed\]](#)
3. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006 May 23;66(10):1485-9. [\[Pubmed\]](#)
4. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007 Sep;6(9):805-15. [\[Pubmed\]](#)
5. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al.; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):177-89. [\[Pubmed\]](#)
6. Höftberger R, Sepúlveda M, Armangue T, Blanco Y, Rostásy K, Calvo AC, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease. *Mult Scler.* 2015 Jun;21(7):866-74. [\[Pubmed\]](#)
7. Sepúlveda M, Armangué T, Sola-Valls N, Arrambide G, Meca-Lallana JE, Oreja-Guevara C, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016 Apr 14;3(3):e225. [\[Pubmed\]](#)
8. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite MI, Kleiter I, Chitnis T; GJC International Clinical Consortium & Biorepository for Neuromyelitis Optica. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler.* 2015 Jun;21(7):845-53. [\[Pubmed\]](#)
9. M, Aldea M, Escudero D, Llufríu S, Arrambide G, Otero-Romero S, et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. *Mult Scler.* 2018 Dec;24(14):1843-51. [\[Pubmed\]](#)
10. Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, Sauver JS, Jacobson DJ, Majed M, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol.* 2016 May;79(5):775-83. [\[Pubmed\]](#)
11. Jacob A, Panicker J, Lythgoe D, Elson L, Mutch K, Wilson M, et al. The epidemiology of neuromyelitis optica amongst adults in the Merseyside county of United Kingdom. *J Neurol.* 2013 Aug;260(8):2134-7. [\[Pubmed\]](#)
12. Cossburn M, Tackley G, Baker K, Ingram G, Burtonwood M, Malik G, et al. The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *Eur J Neurol.* 2012 Apr;19(4):655-9. [\[Pubmed\]](#)
13. Bukhari W, Prain KM, Waters P, Woodhall M, O'Gorman CM, Clarke L, et al. Incidence and prevalence of NMOSD in Australia and New Zealand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Aug;88(8):632-8. [\[Pubmed\]](#)

14. Papp V, Illes Z, Magyari M, Koch-Henriksen N, Kant M, Pflieger CC, et al. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. *Neurology*. 2018 Dec 11;91(24):e2265-e2275. [\[Pubmed\]](#)
15. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*. 2011 May 3;76(18):1589-95. [\[Pubmed\]](#)
16. Blanco Y, Ercilla-González G, Llufríu S, Casanova-Estruch B, Magraner MJ, Ramió-Torrentá L, et al. [HLA-DRB1 typing in Caucasians patients with neuromyelitis optica]. *Rev Neurol*. 2011 Aug 1;53(3):146-52. Spanish. [\[Pubmed\]](#)
17. Bennett JL, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, Waldman A, Schippling S, et al.; GJCFC-ICC&BR. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler*. 2015 May;21(6):678-88. [\[Pubmed\]](#)
18. Martínez-Lapiscina EH, Sepúlveda M, Torres-Torres R, Alba-Arbalat S, Llufríu S, Blanco Y, et al. Usefulness of optical coherence tomography to distinguish optic neuritis associated with AQP4 or MOG in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 Sep;9(5):436-40. [\[Pubmed\]](#)
19. Kaufhold F, Zimmermann H, Schneider E, Ruprecht K, Paul F, Oberwahrenbrock T, Brandt AU. Optic neuritis is associated with inner nuclear layer thickening and microcystic macular edema independently of multiple sclerosis. *PLoS One*. 2013 Aug 6;8(8):e71145. Erratum in: *PLoS One*. 2013;8(10). [\[Pubmed\]](#)
20. Usmani N, Bedi G, Lam BL, Sheremata WA. Association between paroxysmal tonic spasms and neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2012 Jan;69(1):121-4. [\[Pubmed\]](#)
21. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005 Nov 8;65(9):1479-82. [\[Pubmed\]](#)
22. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Clinical spectrum of CNS aquaporin-4 autoimmunity. *Neurology*. 2012 Apr 10;78(15):1179-85. [\[Pubmed\]](#)
23. 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 Apr 5;76(14):1229-37. [\[Pubmed\]](#)
24. 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*. 2014 Jun;20(7):843-7. [\[Pubmed\]](#)
25. Kravljanić R, Martinović V, Dujmović I, Djurić M, Kuzmanović M, Weinshenker BG, Drulović J. Relapsing inappropriate antidiuretic hormone secretion in an anti-aquaporin-4 antibody positive paediatric patient. *Mult Scler*. 2014 Sep;20(10):1404-6. [\[Pubmed\]](#)
26. Okuma H, Matsumura K, Hatanaka Y, Saito F, Sonoo M. Sudden onset of sleep due to hypothalamic lesions in neuromyelitis optica spectrum disorder positive for anti-aquaporin-4 antibody. *Mult Scler*. 2014 Sep;20(10):1407-8. [\[Pubmed\]](#)
27. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenembaum S, Asgari N, Palace J, et al.; Guthy-Jackson Charitable Foundation NMO International Clinical Consortium & Biorepository. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*. 2015 Mar 17;84(11):1165-73. [\[Pubmed\]](#)

28. Sepúlveda M, Sola-Valls N, Escudero D, Rojc B, Barón M, Hernández-Echebarría L, et al. Clinical profile of patients with paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder and aquaporin-4 antibodies. *Mult Scler.* 2018 Nov;24(13):1753-9. [\[Pubmed\]](#)
29. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2006 Mar;63(3):390-6. [\[Pubmed\]](#)
30. Akaishi T, Nakashima I, Takeshita T, Kaneko K, Mugikura S, Sato DK, et al. Different etiologies and prognoses of optic neuritis in demyelinating diseases. *J Neuroimmunol.* 2016 Oct 15;299:152-7. [\[Pubmed\]](#)
31. Cassinotto C, Deramond H, Olindo S, Aveillan M, Smadja D, Cabre P. MRI of the spinal cord in neuromyelitis optica and recurrent longitudinal extensive myelitis. *J Neuroradiol.* 2009 Oct;36(4):199-205. [\[Pubmed\]](#)
32. Wang H, Wang C, Qiu W, Lu Z, Hu X, Wang K. Cerebrospinal fluid light and heavy neurofilaments in neuromyelitis optica. *Neurochem Int.* 2013 Dec;63(8):805-8. [\[Pubmed\]](#)
33. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999 Sep 22;53(5):1107-14. [\[Pubmed\]](#)
34. 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 Sep;254(9):1233-7. [\[Pubmed\]](#)
35. Hamid SH, Elson L, Mutch K, Solomon T, Jacob A. The impact of 2015 neuromyelitis optica spectrum disorders criteria on diagnostic rates. *Mult Scler.* 2017 Feb;23(2):228-33. [\[Pubmed\]](#)
36. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeill B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain.* 2012 Jun;135(Pt 6):1834-49. [\[Pubmed\]](#)
37. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Blanc F, Ritzler C, et al. Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology.* 2010 Mar 2;74(9):736-42. [\[Pubmed\]](#)
38. Palace J, Lin DY, Zeng D, Majed M, Elson L, Hamid S, et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain.* 2019 May 1;142(5):1310-23. [\[Pubmed\]](#)
39. Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, Jenkins SM, Quek AM, Smith CY, et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2013 Oct 1;81(14):1197-204. [\[Pubmed\]](#)
40. Sepúlveda M, Delgado-García G, Blanco Y, Sola-Valls N, Martínez-Lapiscina EH, Armangué T, et al. Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: The importance of autoantibody serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019 Aug 30;6(6):e607. [\[Pubmed\]](#)
41. Costello F. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2022 Aug 1;28(4):1131-70. Erratum in: *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2022 Dec 1;28(6):1859. [\[Pubmed\]](#)
42. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2022 Aug 18;387(7):631-9. [\[Pubmed\]](#)

Caso clínico

Se trata de una paciente de 35 años.

Motivo de consulta

Acude a urgencias por parestesias en las cuatro extremidades y afectación esfinteriana de instauración en 2-3 días sin desencadenantes infecciosos ni sistémicos conocidos.

Antecedentes personales

No tiene factores de riesgo cardiovascular, alergias ni toma fármacos.

Es de raza caucásica. No presenta enfermedades en la infancia, muestra un desarrollo psicomotriz normal y el calendario de vacunaciones es correcto.

Antecedentes familiares

Su madre está diagnosticada de enfermedad de Alzheimer.

Exploración neurológica

Se muestra consciente y orientada. El fondo de ojo es normal. El balance muscular es normal. En cuanto a la sensibilidad, la artrocinética está afectada en las 4 extremidades, así como la vibratoria. Con respecto a los reflejos osteotendinosos (ROT): vivos los estilorradales, rotulianos y clonus aquíleos. RCP: extensores, globo vesical (que ha requerido sondaje urinario de urgencia). Marcha: ataxia sensitiva.

Sospecha diagnóstica inicial

Mielitis aguda.

Actitud inicial

Tras la exploración neurológica, se realiza una resonancia magnética (RM) cerebral y medular de urgencia (**Figuras**). A continuación, se realizan otras pruebas complementarias:

- Líquido cefalorraquídeo (LCR): 50 células (80% linfocitos y 20% polimorfonucleares), proteínas 45, glucosa 27. En el momento inicial se está pendiente del resultado de las bandas oligoclonales (BOC).
- Analítica: serologías del virus de la hepatitis B (VHB), C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), NA, anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anticardiolipina negativas. En el momento inicial se está pendiente de los resultados de los anticuerpos anti-MOG y NMO.
- Pruebas neurofisiológicas: potenciales evocados visuales (PEV) normales, potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEAT) normales, potenciales evocados somatosensoriales (PES) patológicos, con latencias alargadas por las 4 extremidades.
- Tomografía axial computarizada (TAC) de todo el cuerpo: normal.
- Marcadores tumorales: negativos.

Tratamiento de urgencia

Metilprednisolona 1 g intravenoso (i.v.) 5 días y posteriormente pauta descendente oral.

Seguimiento

A las 2 semanas sufre un empeoramiento de la fuerza en ambas extremidades inferiores, aparecen espasmos musculares dolorosos en las 4 extremidades y empeora el trastorno sensitivo global en las 4 extremidades.



Figura 1.



Figura 2.



Figura 3.

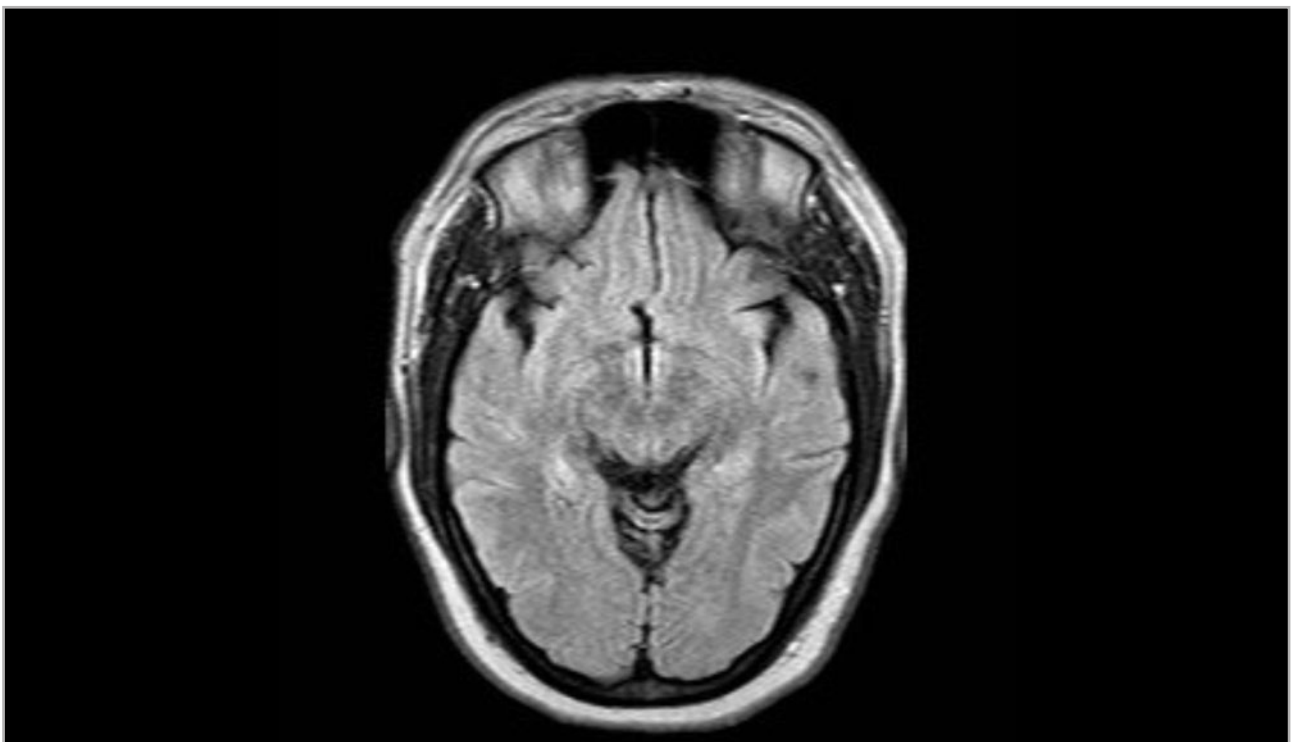


Figura 4.

Actitud

Se pauta un nuevo pulso de 1 g i.v. de metilprednisolona. Durante los siguientes 2 días empeora y se decide el inicio de plasmaféresis (PLEX) en 7 sesiones de recambio plasmático en 14 días. Simultáneamente, se inicia el tratamiento rehabilitador.

Se pauta tratamiento sintomático para la espasticidad con baclofeno 25 mg/día en pauta ascendente y oxcarbazepina 300 mg para controlar los espasmos musculares.

Evolución

Mejora paulatinamente durante las 2 semanas de PLEX.

Los resultados que estaban pendientes de las pruebas complementarias son:

- Analítica: anticuerpos anti-AQP4 positivos, anti-MOG negativos.
- LCR: BOC IgG e IgM negativas.

Diagnóstico

Neuromielitis con anticuerpos NMO +.

Tratamiento de mantenimiento

Se mantiene una pauta descendente de corticoides orales y se inicia tratamiento inmunosupresor con rituximab 1.000 mg (2 dosis en 15 días y posteriormente cada 6 meses).

Bibliografía

1. Kim SH, Huh SY, Lee SJ, Joung A, Kim HJ. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. JAMA Neurol. 2013 Sep 1;70(9):1110-7. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.3071. [\[Pubmed\]](#)
2. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al.; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015 Jul 14;85(2):177-89. [\[Pubmed\]](#)