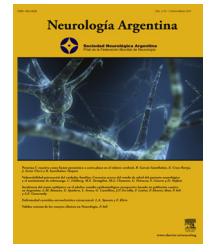


# Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



## Revisión

# Neuromielitis óptica: actualización clínica y terapéutica

Edgar Carnero Contentti<sup>a,e,\*</sup>, Felisa Leguizamón<sup>b,e</sup>, Pedro Ernesto Colla Machado<sup>c,e</sup>  
y Ricardo Alonso<sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> Sección de Neurología, Hospital Dr. Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Servicio de Neurología, Hospital Dr. Teodoro Álvarez, Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>d</sup> División Neurología, Hospital Dr. José María Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

<sup>e</sup> Grupo de trabajo de Jóvenes Neurólogos, Sociedad Neurológica Argentina, Buenos Aires, Argentina

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 18 de marzo de 2013

Aceptado el 21 de agosto de 2013

On-line el 30 de octubre de 2013

### Palabras clave:

Neuromielitis óptica

Acuaporina-4

Neuritis óptica

Mielitis transversa longitudinal

extensa

Esclerosis múltiple y tratamiento

### Keywords:

Neuromyelitis optica

Aquaporin-4

Optic neuritis

Longitudinally extensive transverse  
myelitis

Multiple sclerosis and treatment

## R E S U M E N

La neuromielitis óptica es una enfermedad desmielinizante inflamatoria del sistema nervioso central, previamente considerada una variante de esclerosis múltiple, con la cual guarda semejanzas así como diferencias. Esta actualización tiene por objetivo efectuar una revisión histórica de la enfermedad, repasar sus características clínicas principales, brindar una actualización sobre los conocimientos de su fisiopatogenia, así como brindar una aproximación diagnóstica y terapéutica de esta entidad poco frecuente pero de una elevada morbimortalidad.

© 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Neuromyelitis optica: Clinical and therapeutic update

### A B S T R A C T

Neuromyelitis optica is a demyelinating inflammatory disease of the central nervous system, previously considered to be a variant of multiple sclerosis, from which it bears some resemblance as well as some differences. The objective of this update is to present an analysis of the epidemiology and history of the disease, its main clinical features, and to offer a review of the most recent knowledge concerning its pathogenesis, as well as bringing about a diagnostic and therapeutic approach to this disease, that despite being uncommon entails great morbidity and mortality.

© 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [junior.carnero@hotmail.com](mailto:junior.carnero@hotmail.com) (E. Carnero Contentti).

## Introducción

La neuromielitis óptica (NMO, o síndrome de Devic) es una enfermedad desmielinizante, autoinmune e inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por afectar severamente la médula espinal y a los nervios ópticos de forma monofásica o en brotes y remisiones, siendo una causa de discapacidad en jóvenes y adultos<sup>1-3</sup>. La primera descripción fue realizada por Sir Clifford Albutt en 1870, pero Eugene Devic y Fernand Gault fueron quienes en 1894 caracterizaron tanto la clínica como los procesos patológicos de esta entidad cuando publicaron los casos de 17 pacientes con asociación de neuritis óptica (NO) y mielitis transversa aguda (MTA) en forma simultánea o separadas por escaso tiempo<sup>3</sup>. Durante años esta afección ha sido clasificada como variante opticoespinal (asiática) de la esclerosis múltiple (OSMS)<sup>21</sup>. Sin embargo, actualmente existen variadas características clínicas, de laboratorio, neuroimágenes y en la anatomía patológica que la distinguen de la esclerosis múltiple (EM) (tabla 1)<sup>4,5,20</sup>. Principalmente la presencia de un autoanticuerpo específico en sangre llamado IgG-NMO o anti-AQP4 que se une a los canales de agua diseminados en el SNC llamados acuaporina-4 (AQP4): en los pies de los astrocitos y tiene un papel fundamental en la patogenia de esta enfermedad<sup>3,6</sup>.

En esta revisión describiremos la epidemiología, la inmunopatogenia, las características clínicas, los criterios diagnósticos, los métodos complementarios y el tratamiento de esta enfermedad de acuerdo a los múltiples avances e investigaciones que aumentaron el interés de los neurólogos en las últimas décadas.

## Epidemiología y aspectos genéticos

La NMO ha sido publicada en todos los continentes y razas. La prevalencia estimada es de 0,3-4,4 por 100.000 habitantes<sup>14</sup>. Asimismo, es una causa de enfermedad desmielinizante relativamente común en poblaciones no blancas: afrobrasileños (15%), en individuos japoneses (20-30%), oeste de India (27%), asiáticos del este como China (36%), Singapur (48%) e India (10-23%)<sup>3,15,34</sup> del total de enfermedades desmielinizantes del SNC<sup>16,17</sup> con menor prevalencia en pacientes caucásicos (Estados Unidos, Canadá y Europa) llegando a un 1,5-2%<sup>14</sup>. Cabe aclarar que en Asia y Latinoamérica su prevalencia sería mayor<sup>6,18</sup>. Datos argentinos señalan un 7,5% de enfermedad desmielinizante<sup>3,14,18</sup>. La edad media de inicio es de 39 años, puede presentarse en población pediátrica y en ancianos, y es 9 veces más frecuente en mujeres que en hombres<sup>19,50,51</sup>. Durante el último trimestre del embarazo y en el posparto existe un riesgo aumentado de recaída<sup>14</sup>. No se han comunicado casos de transmisión al feto<sup>14</sup>. Alrededor de un 3% de los pacientes con NMO tiene familiares con esta enfermedad<sup>14,52</sup>. Aunque no se conoce la susceptibilidad genética, está claro que existe una prevalencia aumentada en la población asiática; debido a esto se realizó un estudio en Japón que analizó las características genéticas de la OSMS que fue comparable con la NMO y concluyó que la esclerosis múltiple (EM) típica estuvo asociada a HLA-DRB1\*1501, mientras que la OSMS/NMO se asoció a HLA-DPB1\*0501<sup>11,22,35</sup>. Sin

embargo, el 60% de la población japonesa expresa el alelo HLA-DPB1\*0501<sup>21</sup>. Por ello, otro estudio comparó pacientes con OSMS/NMO con IgG-NMO positivo y negativo, y se observó que aquellos pacientes con anticuerpo positivo presentaban manifestaciones severas de la enfermedad, así como también elevada tasa de dicho alelo en comparación con IgG-NMO negativo<sup>23</sup>. Esta asociación fue encontrada también en pacientes chinos. Sin embargo, el alelo HLA-DRB1\*03 fue encontrado en pacientes brasileños mulatos con NMO<sup>36</sup> y afrocaribeños<sup>37</sup>. La OSMS parece ser una entidad similar a la NMO occidental. Sin embargo, no está claro si las diferencias de OSMS y NMO entre Asia y los países occidentales se deben a diferencias biológicas o de nomenclatura<sup>54</sup>. Finalmente, es conocida la asociación con enfermedades autoinmunes organoespecíficas como la miastenia gravis y la tiroiditis autoinmune, y no organoespecíficas como el lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome de Sjögren (SS)<sup>24</sup>. El anticuerpo que se encontró con mayor frecuencia en un estudio que evaluó NMO y mielitis transversa longitudinal extensa (LETME) fue el antinuclear (43,8%) y el anti-Ro/anti-La (15,7%). En este estudio se encontró una coexistencia de NMO y enfermedad autoinmune en el 28% de los pacientes<sup>24</sup>.

## Inmunopatogenia

En el año 2004 se descubre la presencia de una inmunoglobulina G específica, cuyo blanco es la AQP4, dando lugar a la noción de que la NMO constituía en realidad una entidad completamente distinta a la EM<sup>2,6</sup>.

Las acuaporinas (AQP) son proteínas transmembrana con amplia representación en todo el organismo. Se conocen 13 tipos de AQP, las cuales se dividen en AQP ortodoxas (solo permeables al agua) y acuagliceroporinas (permeables al agua, a la urea y al glicerol)<sup>38</sup>. La AQP4 se halla en máximas concentraciones en el SNC (donde se ha determinado su presencia en la corteza cerebral y cerebelosa, en porción posterior del nervio óptico y en las células de Müller de la retina; en el epéndimo, hipocampo y médula espinal), y en concentraciones similares en la médula renal. Asimismo, diversos estudios demostraron su presencia en otros tejidos de la economía<sup>39</sup>.

En el SNC, la AQP4 se expresa en los astrocitos (principalmente en los procesos astrocíticos en contacto con los vasos sanguíneos), y se halla particularmente concentrada en las superficies piales y ependimarias en contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR). La AQP4 es una proteína cuyos monómeros se componen de 6 segmentos que abarcan la membrana y 2 segmentos helicoidales. Se presenta en 2 isoformas principales, M1 y M23, las cuales se asocian en las membranas formando heterotetrámeros. A nivel de la membrana plasmática los tetrámeros de AQP4 adoptan una disposición en diseño ortogonal (OA, del inglés *orthogonal arrays*); se ha observado in vitro que las isoformas M23 participan de grandes OA, mientras que la isoforma M1 forma tetrámeros que se hallan poco concentrados y no tienen la capacidad de formar OA si no coexisten con la presencia de AQP4-M23. Asimismo, la proporción M1/M23 en un OA determina el tamaño del mismo (mayor tamaño a mayor proporción de M23). La AQP4 interviene en la regulación del flujo transmembrana de agua. Otras

**Tabla 1 – Diferencias entre neuromielitis óptica y esclerosis múltiple**

Características	NMO	EM
Edad de comienzo	39 años (mediana)	29 años (mediana)
Sexo (F:M)	9:1	4:1
Prevalencia	Alta en población no caucásica	Distribución geográfica
Comienzo y curso clínico	80-90% recaída-remisión 10-20% curso monofásico	85% recaída-remisión 15% primaria progresiva
Ataques (brotes)	Severos	Leves
Progresión secundaria	Rara	Común
Insuficiencia respiratoria	Frecuente (32%)	Rara
RM de encéfalo	Usualmente normal-Cambios en SB no específicos-10% lesiones en hipotálamo, cuerpo caloso, periventricular o tronco, «Agujeros negros» en T1 (infrecuente)	Lesiones en SB periventriculares, yuxtacorticales e infratentoriales (cerebelo) «Agujeros negros» en T1 (frecuente)
RM de médula espinal	Mayor o igual a 3 segmentos vertebrales (LETM) Central Cervical y dorsal	Menor o igual a 2 segmentos vertebrales Lateral Cervical
LCR: fisicoquímico	Pleocitosis prominente ocasional Células mononucleares y polimorfonucleares	Pleocitosis leve Células mononucleares
BOC en LCR	Infrecuente (15-30%)	Frecuente (85%)
Asociación con enfermedades autoinmunes	Frecuente ANA/anti-Ro/La	Raro
NMO-Ig-G	Presente	Ausente

BOC: bandas oligoclonales; EM: esclerosis múltiple; LCR: líquido cefalorraquídeo; LETM: mielitis transversa longitudinal extensa (del inglés); NMO: neuromielitis óptica; RM: resonancia magnética nuclear; SB: sustancia blanca.  
De Wingerchuk et al.<sup>3</sup>

funciones fueron estudiadas en ratones genéticamente desarrollados con ausencia del gen AQP4 (AQP4<sup>-</sup>) y se observó que eran menos proclives a desarrollar edema citotóxico, pero que a su vez tenían mayor retención hídrica ante edema vasogénico; se concluyó entonces que, si bien no afectaba a la morfología y a la proliferación astrocitaria, en ratones AQP4<sup>-</sup> la migración astrocitaria y la gliosis cicatricial se hallaba afectada, por lo tanto, los astrocitos AQP4<sup>-</sup> demostraron menor capacidad de absorción de potasio desde el líquido extracelular, lo cual se manifestó como alteración en los sentidos de estos roedores (demostrado por potenciales evocados auditivos con mayor umbral de respuesta y potenciales pequeños en el electroretinograma y electroolfatograma)<sup>40</sup>.

Como prerrequisito común a todas las enfermedades humorales autoinmunes, la AQP4 debe ser presentada a un linfocito T Helper (LTh). Se han descrito distintos epítopes antigénicos en la estructura de la AQP4, ante los cuales los LTh reaccionarían, dando lugar a la diferenciación de linfocitos B a plasmocitos productores de anticuerpos anti-AQP4<sup>41,42</sup>. La apoptosis y fagocitosis de los restos celulares por parte de macrófagos o microglía puede ser el primer paso, ya que estas podrían presentar epítopes inmunogénicos a linfocitos. Un estudio describió una mayor proporción de LTh 17 (TH17), un subtipo de linfocitos CD4<sup>+</sup>, en pacientes con NMO, en línea con las elevadas concentraciones de IL17. En este estudio se observó también la presencia de linfocitos CD4<sup>+</sup> que demostraron reacción cruzada ante un transportador de membrana del *Crostridium perfringens*, abriendo la posibilidad de que pudiera tratarse de una enfermedad de reacción cruzada<sup>43</sup>. Por lo tanto, existen 2 hipótesis respecto al rol de los LTh: podría tratarse de la persistencia de LTh autorreactivos producto de

una deficiente selección negativa de linfocitos autorreactivos, o de un fenómeno de reacción cruzada ante un xenoantígeno.

Los anticuerpos anti-AQP4 son sintetizados principalmente fuera del SNC, con una concentración en plasma 500 veces superior a la del LCR. Los anticuerpos anti-AQP4 se unen con alta afinidad al tercer dominio extracelular de la AQP4. Sin embargo, la afinidad es mucho mayor hacia los OA y es por ello que la unión de anticuerpos anti-AQP4 es mayor cuanto mayor es la proporción del isotipo AQP4-M23 sobre AQP4-M1. Al producirse la unión a su antígeno, se dan los siguientes efectos: a) disfunción de la AQP4; b) internalización de la AQP4; c) activación del complemento, y d) activación de células efectoras (principalmente linfocitos natural killers)<sup>44</sup>. El 98% de estos anticuerpos son del subtipo IgG1, con notable capacidad para activar el complemento; es por esto que los anticuerpos anti-AQP4 ejercen su efecto astrocitotóxico primordialmente mediante la activación de complemento. Una vez activadas las citocinas (IL17, interleucina B, factor estimulante de colonias de granulocitos) se reclutan neutrófilos y eosinófilos<sup>45</sup>, cuya degranulación induce muerte astrocitaria. Esto provoca lesión de los oligodendrocitos con el consiguiente daño axonal y, por fenómenos de degeneración retrógrada, la muerte neuronal. El paso final de la cascada es la infiltración de macrófagos. Toda esta secuencia inflamatoria aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), facilitando el paso de anticuerpos anti-AQP4 y profundizando el proceso inflamatorio. Los anticuerpos anti-AQP4 adicionalmente pueden causar citotoxicidad en presencia de linfocitos natural killer (LNK), ante la ausencia de complemento<sup>14</sup>. Un estudio reciente describe que el grado de activación de complemento podría depender notablemente de la disposición en

OA, independientemente de la afinidad de los anticuerpos anti-AQP4 a estos, siendo significativamente menor la activación del complemento cuando los anticuerpos anti-AQP4 no están unidos a OA. Esto podría deberse a una interacción multivalente del factor C1q con los anticuerpos anti-AQP4 cuando estos se hallan unidos a OA. Por otro lado, la citotoxicidad mediada por LNK no tendría relación con la proporción de anticuerpos anti-AQP4 unidos a OA<sup>46</sup>.

Además de la disposición de la AQP4, la permeabilidad relativa de la BHE en ciertas regiones condiciona una mayor vulnerabilidad a dichos anticuerpos (anti-AQP4), como es el caso de la región prelaminar de la cabeza de los nervios ópticos. A nivel de la médula espinal, se demostró una mayor concentración de AQP en los astrocitos fibrosos de las 2 láminas más superficiales del asta posterior medular. Finalmente, la distribución ependimaria sumada a una mayor permeabilidad en dicha región da lugar a la aparición de lesiones periventriculares y periependimarias medulares<sup>47</sup>. La permeabilidad de la BHE se incrementa en procesos inflamatorios sistémicos y esto tiene correlato con la frecuente asociación entre procesos infecciosos (principalmente virales), inmunizaciones y brotes de NMO. Según un estudio reciente, se registraron antecedentes de procesos infecciosos en 18% seronegativos y 29% seropositivos. En este mismo estudio, en el que se incluyeron 175 pacientes (137 seropositivos y 38 seronegativos) se mostró que la seronegatividad para anti-AQP4 tendría un correlato clínico: los pacientes seropositivos eran predominantemente de sexo femenino, tenían coexistencia de cuadros inflamatorios sistémicos, presentaban ataques más severos, mayor disminución de agudeza visual durante episodios de NO, mayor frecuencia de síntomas motores y lesiones más extensas a nivel medular. En los pacientes seronegativos, la NO bilateral con o sin mielitis concomitante se observaba más frecuentemente, así como un curso monofásico<sup>48</sup>. Esto apoyaría la hipótesis de un autoantígeno diferente al de los pacientes seropositivos: en pacientes seronegativos para IgG anti-AQP4, descartando la sensibilidad y especificidad de los diversos métodos de determinación, la AQP4 puede no ser el blanco inmunogénico.

A nivel histopatológico es característica la necrosis y la cavitación de las lesiones, así como la hialinización de pequeños vasos y los infiltrados perivasculares de eosinófilos, neutrófilos y, en mucho menor número, linfocitos T CD4+. Empleando métodos de inmunohistoquímica, es posible visualizar el depósito perivascular de IgG anti-AQP4 y complemento<sup>49</sup>.

## Características clínicas

Esta enfermedad se presenta clínicamente con NO y MTA en forma polifásica (de recaída) en el 60% de los casos al año y en el 90% a los 3 años, siendo menos frecuente el curso monofásico (simultáneo o no, asociación de NO y MTA con un lapso < 30 días)<sup>7-9,11</sup>. Estos hallazgos, junto con exámenes complementarios por RM y el anticuerpo anti-AQP4, son la base de los criterios diagnósticos para NMO (tabla 2)<sup>4,5,7,25,26</sup>. Generalmente la NO precede a la MTA en meses o años<sup>7,11</sup>. Sin embargo, cuando el curso es monofásico típicamente están separados solo por escasos días y es más frecuente en

jóvenes<sup>7,11,31</sup>. La NO se caracteriza por pérdida de la agudeza visual, dolor a la movilización ocular y discromatopsia en uno o ambos ojos. Generalmente es unilateral y luego rápidamente se afecta el contralateral<sup>8,9</sup>. El campo visual revela escotoma central y el fondo ojo puede ser normal o patológico (edema, atrofia o papila pálida). La ceguera ocurre en el 60% de las formas recurrentes y en el 22% de las monofásicas<sup>7-9</sup>. En tanto la MTA se presenta con para o tetraplejía, nivel sensitivo y alteración de esfínteres<sup>7,9</sup>. El dolor radicular, los espasmos tónicos paroxísticos (recurrentes, dolorosos y con una duración entre 20-45 s) y el signo de Lhermitte se dan en el 33% de las formas recurrentes<sup>7,9</sup>. Los segmentos cervicales y dorsales altos en forma de LETM son los más frecuentemente afectados<sup>13</sup>. El hipo y las náuseas persistentes e intratables se pueden presentar en el 17-43% y la afectación respiratoria puede generar paro y muerte por extensión al tronco del encéfalo en un tercio de los pacientes<sup>4,10,11</sup>. Las consecuencias clínicas de las recaídas en la NMO en más del 50% se deben a una agudeza visual < 20/200 y a paraplejía que generan secuelas severas<sup>4,32,33</sup>.

## Espectro de la neuromielitis óptica

El descubrimiento de los anticuerpos IgG-NMO ayudó a definir el espectro clínico (formas limitadas de NMO) relacionado a esta enfermedad (tabla 2)<sup>6</sup>. Asimismo, dichos anticuerpos se detectan en un alto porcentaje de los pacientes con un primer evento (inicio de la enfermedad) de la NMO. Es por esto que ante un primer ataque de LETM y/o NO con IgG-NMO positiva existe un riesgo elevado de recurrencia, vale decir, de conversión a NMO definida<sup>27,32,33</sup>. Estos conceptos fueron estudiados por el grupo de la Clínica Mayo en un estudio prospectivo de pacientes con un primer evento (síndrome clínico aislado) de LETM e IgG-NMO positivo, encontrándose un 56% de riesgo de recurrencia de LETM o NO (conversión a NMO) durante el seguimiento a un año<sup>27</sup>. El 20% de los pacientes con NO recurrente son IgG-NMO seropositivos y dichos pacientes tienen un 50% de riesgo a desarrollar mielitis transversa y resultados desfavorables a nivel visual<sup>28</sup>. En un estudio de cohorte japonés se encontró que el 58% de los pacientes con OSMS fueron seropositivos en comparación con 0% de las EM típicas<sup>6,29</sup>. Por lo tanto, la positividad para IgG-NMO es de aproximadamente un 50% en pacientes con recidiva de LETM y de un 25% en pacientes con NO simultánea o recurrente con RM de encéfalo normal (excluyendo los nervios ópticos)<sup>6,27,28,30</sup>. Dentro del espectro de la NMO se encuentra la asociación con enfermedades autoinmunes no órgano-específicas y órgano-específicas<sup>24</sup>. Estudios recientes demostraron que los pacientes con LES o SS clínicamente definido carecen de seropositividad para IgG-NMO así como también, de síntomas clínicos del espectro NMO<sup>30,24</sup>. Por lo tanto, la asociación de NMO seropositiva con enfermedades autoinmunes (LES o SS) representa una coexistencia de 2 enfermedades autoinmunes más que una complicación vasculítica secundaria a la enfermedad sistémica autoinmune<sup>3,6,14,30,24</sup>.

## Estudios complementarios

Tanto la utilización de métodos complementarios como la de un algoritmo diagnóstico es fundamental no solo para poder certificar la sospecha de NMO, sino también para poder

**Tabla 2 – Comparación de los criterios diagnósticos propuestos para la neuromielitis óptica**

Wingerchuk et al., 1999	Wingerchuk et al., 2006	Criterios NMSS, 2008
NMO definitiva Criterios absolutos: 1. NO 2. MTA 3. Sin enfermedad fuera del nervio óptico y la médula espinal Al menos 1 criterio mayor 1. RM de cerebro que no cumpla criterios para EM 2. RM medular con una lesión en T2 de 3 o más segmentos vertebrales 3. Pleocitosis > 50 cél./mm <sup>3</sup> o > 5 neutrófilos/mm <sup>3</sup> en LCR Al menos 2 criterios menores 1. NO bilateral 2. NO severa con agudeza visual fija < 20/200 en un ojo 3. Debilidad severa y fija relacionada a un ataque en 1 o más miembros	NMO definitiva Criterios absolutos: 1. NO 2. MTA Al menos 2 criterios de apoyo: 1. RM de cerebro inicial que no cumpla criterios para EM 2. RM medular con una lesión de 3 o más segmentos vertebrales 3. Seropositividad para NMO-IgG Spectrum de NMO (2007) 1. Episodios idiopáticos simples o recurrentes de LETM en RM 2. NO recurrente o simultánea bilateral 3. OSMS en asiáticos 4. NO o LETM asociadas a enfermedades autoinmunes 5. NO o LETM asociada con lesiones típicas de NMO (hipotálamo, cuerpo caloso, periventricular o tronco)	NMO definitiva Criterios absolutos 1. NO 2. MTA Hiperintensidad en T2 > 3 segmentos vertebrales e hipointensidad en T1 durante la MTA Sarcoidosis, vasculitis o LES (clínicamente manifiesta) excluye el diagnóstico de NMO Al menos un criterio de apoyo: 1. RM de cerebro inicial que no cumpla criterios para EM 2. Seropositividad para NMO-IgG  No están incluidos los criterios para Spectrum de NMO
EM: esclerosis múltiple; LES: lupus eritematoso sistémico; LETM: mielitis transversa longitudinal extensa (del inglés); MTA: mielitis transversa aguda; NMO: neuromielitis óptica; NMSS: National Multiple Sclerosis Society; NO: neuritis óptica; OSMS: esclerosis múltiple opticoespinal; RM: resonancia magnética. Fuentes: Wingerchuk et al. <sup>3,4,7</sup> y Miller et al. <sup>5</sup> .		

descartar otras enfermedades que presentarán un tratamiento específico.

### Resonancia magnética

El advenimiento de la RM y los avances en la calidad de las imágenes durante las últimas 2 décadas produjo un mayor interés en el diagnóstico de NMO y se convirtió en un método fundamental, formando actualmente parte de los actuales criterios diagnósticos. La RM de médula espinal realizada en los primeros días a semanas posterior al ataque agudo de mielitis se caracteriza por presentar edema y captación de contraste<sup>21</sup>. El hallazgo de LETM es considerado parte fundamental de los criterios diagnósticos para el diagnóstico de NMO junto a la detección de los anticuerpos IgG-NMO. Un análisis de los componentes individuales de dichos criterios reveló que la RM que muestra lesiones de 3 o más segmentos vertebrales tiene una especificidad de 83% y una sensibilidad del 98% para el diagnóstico de NMO<sup>54,102</sup>. Si bien estas lesiones extensas son características, pueden aparecer lesiones pequeñas, las cuales son menos específicas<sup>55</sup>. Lennon et al. reportaron que el 60% de los pacientes con LETM recurrente eran seropositivos para NMO-IgG<sup>6</sup>. Además, en los pacientes con mielitis transversa incompleta y lesiones pequeñas (menos de 3 segmentos) la detección de IgG-NMO es infrecuente<sup>56</sup>. Hay que tener en cuenta que estas lesiones extensas pueden evolucionar a cavitaciones centrales y atrofia de la médula espinal<sup>57</sup>.

En el pasado, se ha discutido mucho sobre la presencia de lesiones en RM de encéfalo fuera de los nervios ópticos. Sin embargo, estudios recientes han reportado una alta frecuencia de alteraciones cerebrales en la RM de estos pacientes.

Durante el seguimiento se observan lesiones en la RM cerebral en el 60-88% de los pacientes<sup>12,58</sup>. Las lesiones asintomáticas son más comunes, aunque pueden existir lesiones sintomáticas en la evolución de la enfermedad. Pittock et al., en una revisión de 60 pacientes (68% seropositivos para IgG-NMO), informaron que el 60% tenía lesiones cerebrales. La mayoría eran inespecíficas y no fueron consideradas típicas de EM. Seis pacientes (10%) tenían lesiones «EM-like» y 4 cumplían con los criterios Barkoff. Cinco (8%) presentaron lesiones de localización atípica para EM (tálamo, hipotálamo y lesiones extensas de sustancia blanca)<sup>12</sup>. Otros reportes han demostrado también la aparición de lesiones hipotalámicas, algunas con endocrinopatías asociada<sup>59</sup>. Una revisión sistemática de imágenes en RM de encéfalo en 120 pacientes IgG-NMO positivos mostró que el 6% de los sujetos tenían lesiones adyacentes a los ventrículos (principalmente tercero y cuarto ventrículos). La distribución de estas lesiones cerebrales concuerda con la localización de los canales de agua AQP4<sup>12</sup>.

Es interesante comentar que en una serie de casos<sup>98</sup> (19 autopsias analizadas por inmunohistoquímica) de NMO y su espectro en una cohorte transversal se visualizó ausencia de desmielinización cortical cerebral y cerebelosa con conservación de la distribución de la AQP4. En otro estudio<sup>99</sup> que evaluó la presencia de lesiones corticales (in vivo) en secuencias de inversión-recuperación y espesor cortical por la aplicación *Freesurfer* en T1 (volumetría por eco) sobre 90 pacientes (NMO: 30; EMRR: 30; controles normales: 30) no se encontraron lesiones corticales en los controles normales ni en los pacientes con NMO. Sin embargo, 20/30 (66,7%) pacientes con EM sí las presentaban. Dichos hallazgos fueron corroborados en otro estudio<sup>100</sup> que comparó NMDS (n = 10) vs EM (n = 18) en RM

de 7 Tesla y se encontró que las lesiones en sustancia blanca de la EM eran perivenulares (92%) en comparación a las de NMOSD (35%) que eran «paravenulares» con ausencia de trastorno cortical en la sustancia gris (NMOSD: 0 vs EM: 7/18). Por lo tanto, el análisis de la corteza por RM es una herramienta útil fundamentalmente para el diagnóstico diferencial con la EM.

### Líquido cefalorraquídeo

El estudio del LCR durante un episodio agudo puede mostrar pleocitosis con predominio de polimorfonucleares (neutrófilos y eosinófilos) de 50 a 1.000 células por mm<sup>3</sup>, lo que diferencia de la EM donde la pleocitosis raramente excede 50 células por mm<sup>3</sup>. La detección de BOC es infrecuente (< 30%).<sup>7,53</sup> Los niveles bajos de IgG1 en LCR en comparación con EM indica menor respuesta T helper de tipo 1 (Th1)<sup>60</sup>. No se encontraron diferencias en los niveles de citocinas y quimiocinas en NMO en comparación con los pacientes de EM<sup>61</sup>.

### Otros métodos complementarios

Actualmente se reconoce una fuerte asociación de la NMO con enfermedades autoinmunitarias como fue comentado anteriormente con una alta asociación del anticuerpo antinuclear<sup>62</sup>.

El estudio de los potenciales evocados visuales (PEV) es ampliamente utilizado para demostrar afectación del nervio óptico. Además, la identificación de los patrones del PEV en pacientes con NMO podría ayudar a diferenciar esta enfermedad de la EM. Silvio et al. demostraron mediante un estudio en 19 pacientes (38 ojos examinados) con diagnóstico definitivo de NMO un patrón que es diferente al encontrado en la EM. El 81,6% de los ojos examinados se caracterizó por presentar ausencia de respuesta o disminución de la amplitud de la onda P100 con latencia normal<sup>101</sup>.

Mediante la tomografía de coherencia óptica (TOC) se puede medir espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)<sup>63</sup>. Existe una correlación en estudios histológicos entre el recuento axonal del nervio óptico y el espesor de la CFNR medida por TOC. También pueden observarse cambios significativos en el espesor de la retina en pacientes con EM sin episodios visuales comparados con controles sanos. Esto ha llevado a proponer este método como un posible biomarcador de degeneración axonal en EM<sup>64</sup>.

Naismith et al. reportaron una disminución significativa del espesor de la CFNR en ojos no afectados clínicamente de pacientes con NMO. Demostraron además que después de un episodio remoto de NO se evidencia CFNR más delgada en la NMO comparada con la EM después de ajustar las muestras (agudeza visual y número de recaídas). Este hallazgo es compatible con una mayor pérdida axonal en los sujetos con NMO. A pesar de estos datos todavía no está del todo clara la utilidad de la TOC como marcador pronóstico y de respuesta terapéutica<sup>65</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento de la NMO comprende 2 instancias: el tratamiento agudo de los brotes y el tratamiento inmunosupresor

destinado a reducir la frecuencia de brotes y la progresión de la discapacidad. No se dispone de ensayos controlados aleatorizados que evalúen el tratamiento de los brotes en la NMO. Como tratamiento agudo, la intervención inicial más difundida es la administración de metilprednisolona intravenosa (MEV), 1 g/día por 3 a 5 días. Esta indicación surge de experiencia empírica y de la evidencia de la respuesta observada en mielitis asociadas a EM. En aquellos casos en los que no se observe mejoría clínica significativa con esta intervención, la plasmaféresis (PF) puede ser ofrecida; la evidencia para esta conducta surge de un estudio en el que 2 pacientes con mielitis asociada a NMO recibieron PF por no demostrar mejoría con un curso estándar de MEV, y tras la PF demostraron mejoría significativa<sup>66</sup>. Posteriormente numerosas series de casos (una de ellas que incluyó 23 pacientes que tras recibir MEV recibieron PF por falta de respuesta<sup>67</sup>) brindaron evidencia de que la PF fue efectiva en pacientes con MTA (espectro de la NMO) que no tuvieron respuesta al tratamiento con MEV. Una revisión reciente de la técnica de la PF y la bibliografía (experiencia en el uso de PF en brotes de NMO) resume la evidencia para ataques medulares, ópticos y cerebrales; afirmando que el empleo de PF en ataques medulares se asocia con menor EDSS (*Expanded Disability Severity Score*) residual. Asimismo, la reducción del EDSS (EDSS durante brote-EDSS luego del tratamiento) era mayor en pacientes tratados con PF en su primer evento clínico. La evidencia es conflictiva respecto al beneficio en relación con el inicio temprano: un estudio sugirió beneficio con tratamiento temprano mientras que los resultados de otro, no. La respuesta no varía de acuerdo al estado serológico (seropositivo o seronegativo) según los estudios mencionados y el único predictor válido de beneficio fue la presencia de reflejos normales o reflejos vivos durante el brote. La evidencia que indica beneficio asociado al uso de PF impide el diseño de un estudio controlado por placebo, porque este no cumpliría con los criterios metodológicos (por ejemplo, la aprobación por el comité de ética). Respecto a los ataques de NO, reuniendo la casuística de NO severas (39 NO con agudeza visual menor a 1/10) se observó que el tratamiento precoz se asociaba con mejoría significativa y que el beneficio reportado en aquellos pacientes tratados con PF en forma tardía (lo cual se asoció con menor beneficio en comparación a quienes recibieron PF precozmente) se beneficiaron en grado similar a los paciente tratados solo con MEV. Finalmente, respecto a los episodios desmielinizantes cerebrales asociados a NMO, la evidencia es escasa pero indica un efecto beneficioso<sup>68</sup>. Cabe mencionar otro estudio que concluyó que una menor puntuación EDSS previa al brote y la ausencia de atrofia medular fueron predictores de mayor beneficio asociado al tratamiento con PF<sup>69</sup>. Un estudio alerta acerca de que los niveles de anticuerpos anti-AQP4, tras sufrir una reducción drástica durante la PF, pueden presentar un rebote y elevarse rápidamente a niveles incluso superiores a los previos, por tanto recomiendan iniciar la inmunosupresión concomitante con la administración de PF<sup>70</sup>.

La eficacia de la gammaglobulina intravenosa (GIV) en la NMO no ha sido demostrada. Un estudio controlado por placebo diseñado para evaluar la eficacia de la GIV en pacientes con déficit visual reciente debido a NO asociada a NMO no demostró beneficio<sup>71</sup>. Adicionalmente, no hay evidencia acerca de la eficacia en brotes medulares. Aun así, un artículo

muy reciente de Dean Wingerchuk revisa la fisiopatogenia de la enfermedad y poniendo en consideración que la NMO es un trastorno mediado por inmunidad humoral, propone la GIV como tratamiento en aquellos pacientes donde sería arriesgado administrar MEV (por ejemplo, diabéticos mal controlados) o PF (inestabilidad hemodinámica, falta de accesos vasculares periféricos)<sup>72</sup>.

Respecto al tratamiento orientado a reducir la frecuencia de brotes, una revisión reciente se extiende acerca de 6 terapias sobre las cuales la evidencia indica efectividad; estos fármacos son azatioprina, rituximab, mofetil micofenolato, metotrexato, mitoxantrone y corticoides orales<sup>73</sup>. Se revisarán las mismas y la bibliografía publicada tras esta revisión, así como tratamientos de dudosa efectividad o en desarrollo.

Excede el objetivo de esta revisión el repasar los mecanismos y efectos adversos de los corticoides como tratamiento prolongado, por tanto solo se discutirá brevemente su empleo como tratamiento preventivo en NMO. Utilizados para este fin aproximadamente desde 1970, la evidencia se sustentó inicial y principalmente en la amplia experiencia en su empleo. Un estudio presentado en 1999 observó la eficacia del tratamiento conjunto con azatioprina y prednisona<sup>74</sup>, pero como se verá más adelante, la eficacia de la azatioprina puede ser parcialmente responsable de esta eficacia. Un estudio retrospectivo<sup>75</sup> muy interesante observó que en 9 pacientes con NMO que recibieron corticoides y luego los interrumpieron, la tasa de recaídas durante el tratamiento fue cercana al 33% en comparación con la tasa de recaídas fuera de tratamiento, lo cual parece indicar un efecto positivo modesto. Si bien el tratamiento con corticoides orales como primer y único fármaco es una práctica extendida, la experiencia es mucho más favorable con otros fármacos y los efectos adversos de los corticoides desaconsejan esta iniciativa. Por otro lado, su empleo como droga adyuvante se halla muy difundida y aceptada.

La azatioprina es una prodroga, cuya forma activa (6-mercaptopurina) es un análogo nucleósido que impide la síntesis de purinas, comprometiendo la maduración de linfocitos T y B. La primera evidencia acerca de la eficacia de la azatioprina surge en 1998 con un estudio que asoció azatioprina más corticoides en 7 pacientes con NMO, observando reducción en la puntuación EDSS y ausencia de brotes a lo largo de 18 meses de seguimiento, sin efectos adversos significativos<sup>74</sup>. Numerosas series de pacientes tratados con azatioprina reportaron similares resultados: dentro de ellas destaca un estudio prospectivo de 86 pacientes con NMO y 13 pacientes con episodios del espectro NMO con seropositividad. En esta serie solo 70 pacientes tuvieron más de 12 meses de seguimiento, de los cuales el 31% presentó estabilidad o mejoría del EDSS a pesar de presentar recaídas y 37% de ellos no presentaron recaídas por una mediana de 24 meses de seguimiento. Por otro lado, en 38 pacientes se debió suspender la azatioprina por falta de eficacia (13 pacientes), diversos efectos adversos (22 pacientes) o desarrollo de linfoma (3 pacientes, 1 de tipo Hodgkin y 2 no hodgkinianos)<sup>76</sup>. Además de las reacciones adversas más conocidas (diarrea, náuseas, pérdida de peso, hepatotoxicidad, leucopenia y supresión medular) se indica efectuar determinación de la actividad de la tiopurina metiltransferasa, ya que niveles de actividad bajos se asocian con un aumento considerable del riesgo de toxicidad y deben plantear el empleo de un fármaco alternativo.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, con múltiples indicaciones para diversas enfermedades autoinmunes y linfoproliferativas cuyo elemento en común es el rol preponderante del linfocito B activado. Numerosas series de casos indican consistentemente una reducción en la tasa de recaídas anuales y una reducción en la puntuación del EDSS (considerando que esta reducción puede deberse a la mejoría obtenida por el tratamiento agudo de distintos episodios desmielinizantes agudos que sufrieron los pacientes) y esta experiencia fue replicada en una serie de 8 pacientes pediátricos con NMO. Un estudio retrospectivo multicéntrico describió 2 regímenes empleados cotidianamente, uno empleado habitualmente para tratar linfoma (375 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por 4 semanas) y otro empleado para el tratamiento de enfermedades autoinmunes (1.000 mg inicialmente y 1.000 mg a los 14 días). Se demostró reducción de la tasa de brotes anuales y reducción o estabilización del EDSS en 80% de los pacientes<sup>77</sup>. Tras numerosas series con resultados similarmente favorables<sup>78</sup> surge un estudio en el año 2011 que describe su experiencia positiva con rituximab: la diferencia es que en este estudio se empleó como marcador de retratamiento el recuento de linfocitos CD27+ (a diferencia de estudios previos donde se empleó el recuento de linfocitos CD19+); este marcador permitió reducir el número de infusiones, abaratando costes sanitarios, sin relegar la calidad y eficacia<sup>79</sup>. Por otro lado, cabe mencionar un estudio retrospectivo publicado en el año 2012 donde 8 pacientes con NMO (la mitad seropositivos) y un paciente con LETM recurrente (seropositiva) fueron tratados con rituximab: 3 de ellos no presentaron recaídas en un seguimiento promedio de 22 meses, mientras que 6 de ellos continuaron con recaídas. Como crítica los autores describen que los pacientes que siguieron con recaídas llevaban menos de 6 meses de evolución y el 30% de ellos no había tenido tratamiento inmunosupresor previo (solo corticoides orales) pero es poca la literatura que reporta resultados negativos para rituximab en NMO<sup>80</sup>.

El micofenolato mofetil es un profármaco cuyo metabolito activo es el ácido micofenólico que impide la síntesis de novo de nucleótidos de guanosina, comprometiendo la síntesis de ADN y ARN primordialmente en linfocitos B y T. Fue en 2006 cuando se reportó el caso de una niña de 9 años que se mantuvo libre de brotes a lo largo de 2 años bajo tratamiento con micofenolato. Luego, en el año 2009, se presentó una serie de 24 casos (15 casos de NMO y el resto de trastornos del espectro NMO seropositivos), de los cuales 19 pacientes permanecieron bajo tratamiento por una mediana de 27 meses presentando una reducción de la tasa anual de recaídas, pero sin reducción significativa del EDSS promedio<sup>81</sup>.

El metotrexato es un inhibidor de la dihidrofolatorreductasa, una enzima crucial para la síntesis de bases purínicas y timidínicas, empleada en distintas enfermedades autoinmunes y oncológicas. Más allá de descripciones de casos, un estudio publicado en el año 2000 sobre 8 pacientes tratados con metotrexato y prednisona sugirieron su eficacia: en este artículo, 4 pacientes fueron tratados con metotrexato y prednisona, mientras que otros 4 fueron tratados con prednisona y ciclofosfamida. Todos los pacientes estabilizaron su puntuación EDSS tras iniciar tratamiento con prednisona y metotrexato<sup>82</sup>.

La experiencia es escasa acerca de la eficacia de mitoxantrone en NMO. Si bien es conocido su efecto beneficioso en EM de curso agresivo, la experiencia no se ha replicado en NMO. Además de un pequeño estudio de 3 pacientes con NMO tratados con mitoxantrone reportado en un trabajo de investigación acerca de la AQP que no ofrece cita y no pudo ser encontrado (de 3 pacientes con NMO, 2 presentaron reducción en la tasa de recaídas anual y uno aumentó la tasa de recaídas)<sup>83</sup>, 2 estudios señalan un efecto beneficioso del mitoxantrone en la NMO. El primero consiste en un estudio retrospectivo y prospectivo de 20 pacientes con NMO o trastornos del espectro NMO que tuvieron al menos 2 ataques en el año previo a iniciar tratamiento con mitoxantrone y que presentaron una reducción del 75% (mediana) de la tasa de recaídas anuales y un 50% de pacientes se mantuvieron libres de recaídas (seguimiento promedio de 41 meses)<sup>84</sup>. El segundo es un pequeño estudio prospectivo en el que 5 pacientes con NMO fueron tratados con mitoxantrone y a lo largo de 2 años de tratamiento 4 pacientes presentaron mejoría clínica y radiológica, a pesar de que 2 pacientes presentaron una recaída cada uno; el paciente que no demostró mejoría es porque falleció a los 4 meses de iniciado el estudio por una embolia pulmonar<sup>85</sup>.

Respecto a tratamientos potencialmente beneficiosos, pero con escasa evidencia, un ensayo no controlado de GEV que evaluó la reducción de episodios desmielinizantes en pacientes con trastornos del espectro NMO (5 con NO recidivante y/o mielitis y 3 con LETM recurrente) demostró reducción de la tasa de recaídas respecto a los años previos en cada paciente con reducción del EDSS en 5 pacientes<sup>86</sup>. En otro artículo se reporta el caso de un paciente con NMO seropositivo que obtuvo respuesta favorable (reducción de dolor neuropático, del EDSS y de los valores de anti-AQP4) al recibir tocilizumab (un anticuerpo anti-IL6)<sup>87</sup>. Por otro lado, un estudio informa que el empleo de un anticuerpo anti-AQP4 recombinante (el cual no tiene capacidad de activación del complemento ni induce citotoxicidad mediada por células) que compite con el anticuerpo anti-AQP4 presente en pacientes con NMO, impidió el desarrollo de lesiones en un modelo in vitro de médula espinal y en un ratón, abriendo la puerta a una nueva generación de tratamientos con prometedor futuro<sup>88</sup>. Finalmente, solo 2 casos reportados en sendos estudios indican eficacia de glatiramer acetato<sup>89</sup>.

La evidencia señala que el natalizumab<sup>90</sup> y el interferón beta<sup>91-93</sup> no son efectivos. Además, este último puede aumentar la tasa de brotes. Se ha reportado un paciente con un trastorno del espectro NMO que recibió tratamiento con fingolimod durante el estudio TRANSFORMS y que desarrolló extensas lesiones bihemisféricas, frontales y parietales con edema vasogénico y realce con contraste<sup>94</sup>.

Finalmente cabe mencionar que se encuentra en completo un estudio no ciego diseñado para evaluar eficacia y seguridad del eculizumab (autoanticuerpo antiproteína C5 del complemento), del cual no se han publicado resultados aún<sup>95</sup>. Asimismo, se halla próximo a iniciar la selección un estudio fase I diseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad de un inhibidor de la C1-esterasa en brotes desmielinizantes de NMO<sup>96</sup>.

## Conclusiones

Los datos revisados y comunicados en este artículo indican claramente que la NMO es una entidad completamente diferente a la EM. Tal es así que el dato más sobresaliente fue el descubrimiento de los anticuerpos anti-NMO, dado que contribuyó a la mejor caracterización de la NMO y su diferenciación con la EM<sup>97</sup>. Sin embargo, en muchas ocasiones la diferenciación se vuelve compleja en la práctica diaria. Durante las últimas 2 décadas se ha publicado variada información sobre la inmunopatogenia y tratamiento de esta entidad aunque mucho queda por investigar y descubrir. Actualmente diversas publicaciones avalan el tratamiento inmunosupresor preventivo de la NO o LETM en pacientes con IgG-NMO seropositivos para evitar un nuevo brote como se realiza en pacientes con síndrome clínico aislado de alto riesgo para EM (evitar EM clínicamente definida).

La complejidad diagnóstica en determinados pacientes es frecuente y aun con los criterios el diagnóstico se hace difícil. Por lo tanto, la historia clínica minuciosa y el examen neurológico son la base para el diagnóstico preciso en manos de neurólogos con experiencia en enfermedades desmielinizantes del SNC<sup>97</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002;125:1450-61.
2. 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;202:473-7.
3. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Lennon VA, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6:805-15.
4. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66:1485-9.
5. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: A consensus approach. *Mult Scler*. 2008;14:1157-74.
6. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364:2106-12.
7. Wingerchuk DM, Hoggancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53:1107-14.
8. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: Clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*. 2003;60:848-53.
9. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illies Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur Neurol*. 2010;17:1019-32.
10. Mitsu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005;65:1479-82.
11. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is



- uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007;68:603-5.
12. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2006;63:390-6.
  13. Asgari N, Owens T, Frøkiær J, Stenager E, Lillevang ST, Kyvik KO. Neuromyelitis optica (NMO) –an autoimmune disease of the central nervous system (CNS). *Acta Neurol Scand*. 2011;123:369-84.
  14. Papadopoulos M, Verkman A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012;11:535-44.
  15. Cree BA, Khan O, Bourdette D, Goodin DS, Cohen JA, Marrie RA, et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63:2039-45.
  16. Patrucco LB, Cristiano E, Videla C. Devic's neuromyelitis optica (NMO) and multiple sclerosis (MS): Clinical and epidemiological findings in a MS: Center in Argentina. *Mul Scler*. 2002;50:419-25.
  17. Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, de Almeida AM, Oliveira S, Basilio De Oliveira CA, et al. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:429-35.
  18. Polman C, Reingold S, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302.
  19. Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2005;23:38.
  20. Popescu B, Parisi J, Cabrera-Gómez J, Newell K, Mandler RN, Pittock SJ, et al. Absence of cortical demyelination in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010;75:2103-9.
  21. Martinello M, Jacob A, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:255-60.
  22. Matsushita T, Matsuoka T, Isobe N, Kawano Y, Minohara M, Shi N, et al. Association of the HLA-DPB1\*0501 allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens*. 2009;73:171-6.
  23. Verkman AS. Knock-out models reveal new aquaporin functions. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;190:359-81.
  24. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008;65:78-83.
  25. Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kornfeld M. Devic's neuromyelitis optica: A clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol*. 1993;34:162-8.
  26. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, et al. Clinical CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:382-7.
  27. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusie S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*. 2006;59:566-9.
  28. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology*. 2008;70:2197-200.
  29. Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, Misu T, Narikawa K, Nakamura M, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *Journal of Neurology. Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1073-5.
  30. Weinshenker BG. Clinical update: IgG-NMO and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Hawaii: The American Academy of Neurology Institute*; 2011.
  31. Davis R, Thiele E, Barnes P, Riviello Jr JJ. Neuromyelitis optica in childhood: Case report with sequential MRI findings. *J Child Neurol*. 1996;11:164-7.
  32. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. Clinical predictors of relapsing course and survival. *Neurology*. 2003;60:848-53.
  33. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol*. 2004;251:47-52.
  34. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol*. 2003;2:117-27.
  35. Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, Kawano Y, Ohyagi Y, Yamada T, et al. HLA-DPB1\*0501-associated opticospinal multiple sclerosis: Clinical, neuroimaging and immunogenetic studies. *Brain*. 1999;122:1689-96.
  36. Brum DG, Barreira AA, dos Santos AC, Kaimen-Maciél DR, Matiello M, Costa RM, et al. HLA-DRB association in neuromyelitis optica is different from that observed in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010;16:21-9.
  37. Deschamps R, Paturel L, Jeannin S, Chausson N, Olindo S, Bera O, et al. Different HLA class II (DRB1 and DQB1) alleles determine either susceptibility or resistance to NMO and multiple sclerosis among the French Afro-Caribbean population. *Multiple Sclerosis*. 2011;17:24-31.
  38. Wakayama Y. Aquaporin expression in normal and pathological skeletal muscles: A brief review with focus on AQP4. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2010, Article ID 731569, 9 pages.
  39. Mobasher A, Marples D, Young IS, Floyd RV, Moskaluk CA, Frigeri A. Distribution of the AQP4 water channel in normal human tissue. *Channels*. 2007;1:29-38.
  40. Verkman AS, Ratelade J, Rossi A, Zhang H, Tradtrantip L. Aquaporin-4: orthogonal array assembly CNS functions, and role in neuromyelitis optica. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2011;32:702-10.
  41. Kalluri SR, Rothhammer V, Staszewski O, Srivastava R, Petermann F, Prinz M, et al. Functional characterization of Aquaporin-4 specific T cells: Towards a model for neuromyelitis optica. *PLoS ONE*. 2011;6:e16083.
  42. Nelson PA, Khodadoust M, Prodhomme T, Spencer C, Patarroyo JC, Varrin-Doyer M, et al. Immunodominant T cell determinants of aquaporin-4, the autoantigen associated with neuromyelitis optica. *PLoS ONE*. 2010;5:e15050.
  43. Varrin-Doyer M, Spencer CM, Schulze-Topphoff U, Nelson PA, Stroud RM, Cree BAC, et al. Aquaporin 4-Specific T Cells in Neuromyelitis Optica Exhibit a Th17 Bias and Recognize Clostridium ABC Transporter. *Ann Neurology*. 2012;72:53-64.
  44. Ratelade J, Verkman AS. Neuromyelitis optica: Aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. *Intern J Biochem Cell Biology*. 2012;44:1519-30.
  45. Correale J, Fiol M. Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2004;63:2363.
  46. Phuan PW, Ratelade J, Rossi A, Tradtrantip L, Verkman AS. Complement-dependent cytotoxicity in neuromyelitis optica requires aquaporin-4 protein assembly in orthogonal arrays. *J Biol Chem*. 2012;287:9-39.
  47. Graber DJ, Levy M, Kerr D, Wade WF. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J Neuroinflammation*. 2008;5:2094.
  48. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012;9:2094.
  49. Bukhari W, Barnett MH, Prain K, Broadley SA. Molecular pathogenesis of neuromyelitis optica. *Intern J Mol Sci*. 2012;13:12970-93.

50. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9:520.
51. de Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, Ferriby D, Chatel M, Vermersch P. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2003;9:521-5.
52. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfahrt J, et al. Familial risk of multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Am J Epidemiol.* 2005;162:774.
53. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50:121-7.
54. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol.* 2003;2:117-27.
55. Sean J, Pittock MD. Neuromyelitis optica: A new perspective. *Semin Neurol.* 2008;28.
56. Scott TF, Kassab SL, Pittock SJ. Neuromyelitis optica IgG status in acute partial transverse myelitis. *Arch Neurol.* 2006;63:1398-400.
57. de Seze J, Stojkovic T, Ferriby D, Gauvrit JY, Montagne C, Mounier-Vehier F, et al. Devic's neuromyelitis optica: Clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci.* 2002;197:57-61.
58. Kim W, Park MS, Lee SH, Kim SH, Jung JJ, Takahashi T, et al. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Mult Scler.* 2010;16:1229-36.
59. Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D, Lowden D, Wardell L, Fullerton LM, et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler.* 2005;11:617-21.
60. Nakashima I, Fujihara K, Fujimori J, Narikawa K, Misu T, Itoyama Y. Absence of IgG1 response in the cerebrospinal fluid of relapsing neuromyelitis optica. *Neurology.* 2004;62:144-6.
61. Narikawa K, Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Soluble CD26 and CD30 levels in CSF and sera of patients with relapsing neuromyelitis optica. *J Neurol.* 2006;253:111-3.
62. Pittock SJ, Lennon VA, Wingerchuk DM, Homburger HA, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. The prevalence of non-organ-specific autoantibodies and NMO-IgG in neuromyelitis optica (NMO) and related disorders. *Neurology.* 2006;66:A307.
63. Yuçel YH, Gypta N, Kalichman MW, Mizisin AP, Hare W, de Souza Lima M, et al. Relationship of optic disc topography to optic nerve fiber number in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:493-7.
64. Frohman E, Costello F, Zivadinov R, Stuve O, Conger A, Winslow H, Trip A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2006;5:853-63.
65. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Klawiter EC, Shepherd J, Trinkaus K, et al. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;72:1077-82.
66. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol.* 1999;46:878-86.
67. Bonnan M, Valentino R, Olindo S, Mehdaoui H, Smadja D, Cabre P. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis.* 2009;15:487-92.
68. Bonnan M, Cabre P. Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis International.* 2012;30:9.
69. Lim YM, Pyun SY, Kang BH, Kim J, Kim KK. Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler.* 2013;19:1216-8.
70. Okamoto T, Ogawa M, Lin Y, Murata M, Miyake S, Yamamura T. Treatment of neuromyelitis optica: Current debate. *Ther Adv Neurol Dis.* 2008;1:43-52.
71. Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM, Weis J, Stevens L, Peterson WK, et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology.* 2011;56:1514-22.
72. Wingerchuk D. Neuromyelitis optica: Potential roles for intravenous immunoglobulin. *J Clin Immunol.* 2013;33 Suppl 1:S33-7.
73. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, Lana-Peixoto MA, Leite MI, Levy M, et al. Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. *J Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2012;1:180-7.
74. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: A prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology.* 1998;51:1219-20.
75. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: A retrospective analysis. *Multiple Sclerosis.* 2007;13:968-74.
76. Constanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, Pittock SJ, Mandrekar J, et al. Azathioprine - Tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2011;77:659-66.
77. Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab. *Arch Neurol.* 2008;65:1443-8.
78. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, Hemmer B, Gerdes LA, Havla J, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology.* 2011;76:1310-5.
79. Kim S-H, Kim W, Li XF, Jung I-J, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol.* 2011;68:1412-20.
80. Lindsey JW, Meulmester KM, Brod SA, Nelson F, Wolinsky JS. Variable results after rituximab in neuromyelitis optica. *J Neurol Sci.* 2012;317:103-5.
81. Matiello JA, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, Carter J, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil. *Arch Neurol.* 2009;66:1128-33.
82. Minagar ASW. Treatment of Devic's disease with methotrexate and prednisone. *Int J MS Care.* 2000;2:39-43.
83. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Kristoferitsch Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain.* 2008;131:3072-80.
84. Kim SH, Skim W, Park MS, Sohn EH, Li XF, Kim HJ. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2011;68:473-9.
85. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, Napoli SQ, Sharma J, Feichter J, et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol.* 2006;63:957-63.
86. Magraner MJ, Coret F, Casanova B. Estudio del efecto del tratamiento con inmunoglobulinas por vía intravenosa en la neuromielitis óptica. *Neurología.* 2013;28:65-72.

87. Araki M, Aranami T, Nakamura M, Miyake S, Yamamura T. Clinical Improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Modern Reumatol.* 2013;23:827-31.
88. Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, Phuan PW, Lam C, Papadopoulos MC, et al. Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol.* 2012;71:314-22.
89. Collongues N, de Seze J. Current and future treatment approaches for neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Dis.* 2011;4:111-21.
90. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kümpfel T, Linker RA, Hartung HP, et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2012;69:239-45.
91. Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, Iwata A, Sugimoto I, Date H, et al. IFN beta-1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology.* 2010;75:1423-7.
92. Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: Increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol.* 2010;67:1016-7.
93. Uzawa A, Mori M, Hayakawa S, Masuda S, Kuwabara S. Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2010;17:672-6.
94. Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler J.* 2012;18:113-5.
95. Estudio NCT00904826 (identificador ClinicalTrials.gov). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00904826?term=neuromyelitis+optica&rank=2>
96. Estudio NCT01759602 (identificador ClinicalTrials.gov). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01759602?term=neuromyelitis+optica&rank=6>
97. Carnero Contenti E. Criterios diagnósticos para esclerosis múltiple: revisión de los criterios de McDonald 2010. *Neurolarg.* 2012;4:102-4.
98. Popescu B, Parisi J, Cabrera-Gómez J, Newel K, Mandler R, Pittock S, et al. Absence of cortical demyelination in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2010;75:2103-9.
99. Calabrese M, Mi Sun O, Favaretto A, Rinaldi F, Poretto V, Alessio S, et al. No MRI evidence of cortical lesions in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2012;79:1671-6.
100. Sinnecker T, Dorr J, Pfueller CF, Harms L, Ruprecht K, Jarius S, et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology.* 2012;79:708-14.
101. Neto SP, Alvarenga RMP, Vasconcelos CFC, et al. Evaluation of pattern-reversal visual evoked potential in patients with neuromyelitis óptica. *Mult Scler J.* 2012;0:1-6.
102. Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, Osoegawa M, Ochi H, Ishizu T, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain.* 2007;130:1206-23.