



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**"FACTORES CLÍNICOS RELACIONADOS A FALLA TERAPÉUTICA DE
AZATIOPRINA EN PACIENTES CON NEUROMIELITIS ÓPTICA."**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA**

PRESENTA:

DR. ARTURO ABRAHAM GONZALEZ SAMANO

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO

ASESOR DE TESIS:

DR. NOEL ISAIAS PLASCENCIA ALVAREZ

MÉXICO, D.F. 2015





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Gracias Dios por todo.

A mis Padre por seguir siendo mi mejor ejemplo a seguir, a mi Madre por ser la impulsora número uno de mi propio éxito.

A Miri, Pedro y Zai, mis hermanos; que con su compañía y apoyo, la vida se vuelve divertida, y mucho más sencilla.

A Yokary gracias por ser la mejor en todo lo que haces, y por darme tu apoyo y cariño en este camino, donde gracias a Dios te conocí.

A la Dra. Lilia Nuñez Orozco por continuar siendo ejemplo en la formación de Neurólogos, y por compartir experiencia, conocimiento y entrega.

A mis compañeros de formación, todos han generado de algún modo algo positivo en mi vida. Sobre todo a Darío y Stavros.

A todos los médicos neurólogos que me apoyaron durante este adiestramiento, en especial al Dr. Noel Isaías Plascencia, al Dr. Sergio Sauri Suarez y al Dr. Pedro

Alejandro Aguilar Juárez

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y DIRECTOR DE TESIS

DR. ARTURO ABRAHAM GONZALEZ SAMANO
TESISTA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
ANTECEDENTES.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
JUSTIFICACIÓN.....	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	25
HIPÓTESIS.....	25
OBJETIVO GENERAL.....	26
OBJETIVO ESPECIFICO.....	26
DISEÑO.....	26
UNIVERSO.....	27
MUESTRA.....	27
MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	28
CITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	28
DESCRIPCION OPERACIONAL DE VARIABLES.....	28
ANÁLISIS ESTADISTICO.....	30
RESULTADOS	30
CONCLUSIONES.....	38
DISCUSIÓN.....	38
BIBLIOGRAFÍA.....	40

INTRODUCCIÓN

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

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

Históricamente, se diagnosticaba neuromielitis óptica en aquellos pacientes que sufrían un inicio rápido de ceguera en uno o ambos ojos, seguido a los pocos días o semanas por diversos grados de parálisis en los brazos y las piernas. En la mayoría de los casos, sin embargo, el intervalo entre la neuritis óptica y la mielitis transversa es significativamente más largo, a veces, hasta de varios años. Después del ataque inicial, la neuromielitis óptica sigue un curso impredecible. La mayoría de las personas con el síndrome experimentan brotes o períodos de ataques con intervalos de meses o años, seguidos por períodos de remisión en los que tienen una recuperación parcial. Esta forma recurrente de la neuromielitis óptica afecta principalmente a las mujeres. La proporción entre mujeres y hombres es mayor de 4 a 1.^(1,3,5,6) Es probable que otra forma de neuromielitis óptica, en la que la persona tiene sólo un ataque grave que se extiende durante uno o dos meses, realmente sea una enfermedad distinta que afecta a hombres y mujeres con igual frecuencia. El inicio de la neuromielitis óptica varía desde la infancia hasta la edad adulta, con dos picos, uno en la infancia y el otro en los adultos de 40 a 50 años⁽²⁾.

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

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

- Resonancia magnética nuclear (RMN) de encéfalo y médula espinal: El diagnóstico de NMO se basa en la ausencia de lesiones parenquimatosas

encefálicas (excluyendo los nervios ópticos) y en signos de alteraciones en T2 que se extiendan sobre tres o más segmentos vertebrales en la RMN de médula espinal, mientras que en la EM, las lesiones inflamatorias desmielinizantes se localizan en el encéfalo.

- Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR): Los pacientes con NMO tienen una pleocitosis de más de 50 leucocitos/mm³, fundamentalmente en los períodos de exacerbación de la mielitis aguda, con presencia de neutrófilos; estas anomalías pueden reflejar la severidad de la mielitis, la cual a menudo desemboca en la necrosis^(2,7).
- Aproximadamente el 85% de los pacientes con EM tienen bandas oligoclonales que se detectan en la electroforesis del LCR. Contrariamente a esto, las bandas oligoclonales se presentan sólo en el 15-35% de los enfermos con NMO. El incremento en la velocidad de la síntesis de la inmunoglobulina G puede aparecer en la NMO, aunque menos comúnmente que en la EM.
- Exámenes serológicos: Uno o más auto anticuerpos, incluyendo anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti ADN de doble cadena y anticuerpos anti-tiroideos, así como antígenos nucleares extraíbles frecuentemente se encuentran al diagnosticarse la NMO. Es de remarcar la importancia del aspecto inmunológico en la NMO, cuyo avance incluyó la identificación de una inmunoglobulina conocida como IgG-NMO, un auto-anticuerpo conocido también como antiaquoporina-4, en el suero de casi la totalidad de los pacientes afectados con NMO así como en pacientes con formas parciales de la afectación (no recurrentes sin mielitis, mielitis recurrentes sin NO y la forma óptico-espinal de EM

frecuente en Japón). Esta positividad de la IgG NMO permitió separar a la NMO y las entidades relacionadas de la EM.^(2,4,7,8)

- Exámenes neurofisiológicos: Los potenciales evocados se utilizan para evaluar la conductividad de los impulsos eléctricos a través de fibras nerviosas mielinizadas provenientes de los diferentes receptores sensitivo/sensoriales que generan potenciales eléctricos en el SNC tras la estimulación periféricos. Los que se estudian con más frecuencia en la NMO son los visuales, que pueden ocasionalmente detectar lesiones subclínicas del nervio óptico.^(1,3,9)

Todas las recomendaciones terapéuticas en la NMO representan experiencias anecdóticas de pequeñas series de casos no controlados. La terapia generalmente se centra en el tratamiento de los ataques agudos, la prevención médica de las complicaciones y la rehabilitación ^(2,3,4,60). La mayoría de los pacientes que presentan NMO con exacerbaciones reciben tratamiento con corticosteroides intravenosos (metilprednisolona 1 g/día por 5 días). La plasmaféresis ha sido reportada como efectiva en el manejo de las crisis agudas severas, con o sin trastornos del tejido conectivo asociado ^(4,3,35,44). Esta intervención reduce el número de auto-anticuerpos circulantes y complejos inmunes lo cual puede explicar su efectividad en algunos pacientes con esta enfermedad. Por otra parte, la inmunoglobulina intravenosa también ha sido usada anecdóticamente ^(5,37,45). Los ataques agudos de la médula cervical pueden causar paro respiratorio por lo que los pacientes con alto riesgo para esta complicación requieren de la hospitalización en una Unidad de Cuidados Intensivos.

La terapia preventiva se requiere en pacientes con enfermedad recidivante. La mayoría de las pacientes con NMO de Norteamérica reciben tratamiento con IFN- γ parenteral, aunque algunos especialistas, basados en el hecho que no existe una experiencia controlada, creen que este tratamiento es inefectivo. Sin embargo, en un estudio japonés reciente el IFN beta-1b mostró efectos beneficiosos^(4,46,47,62).

En el único estudio de tratamiento prospectivo publicado, Mandler et al. encontraron que 7 pacientes con NMO de reciente diagnóstico se estabilizaron por al menos 18 meses con un régimen de Azatioprina y Prednisona oral ^(37,49).

Como se puede observar, no existe una terapéutica estandarizada en los diferentes centros hospitalarios en donde se ofrece atención neurológica especializada, posiblemente porque existen diferentes condiciones clínicas que pudieran estar relacionadas con la respuesta al tratamiento. En el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre, se ha observado una baja respuesta terapéutica con el uso de Azatioprina, por lo que consideramos necesario investigar la relación que guardan los factores clínicos de los pacientes con esta enfermedad con la respuesta al tratamiento con Azatioprina.

ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGÍA DE LA NMO

La forma recurrente de NMO en la cual se presentan episodios de NO y mielitis separados en el tiempo, es más frecuente en mujeres que en hombres, con una razón de 5:1 de mujeres a hombres. En contraste, la forma monofásica de NMO afecta a hombres y mujeres por igual. La edad media de comienzo es a los 39 años aproximadamente, siendo considerablemente mayor la edad de inicio comparada con la forma de brotes y remisiones de EM. Se han informado casos

pediátricos con un curso tanto monofásico como recurrente y también casos en etapas más avanzadas de la vida^(7,8). La neuromielitis óptica (NMO) es un desorden poco frecuente en la población occidental. De acuerdo a las observaciones realizadas por alrededor de 10 años en una población de 3 millones de habitantes en el Noroeste de Inglaterra, se estimó una incidencia de 0.4/millón/año y una prevalencia de 4/millón. Esto contrasta con una alta incidencia de la neuromielitis óptica (NMO) en la población Asiática, Afro-Caribeña y en descendientes sudamericanos, implicando factores genéticos no claramente establecidos. Resulta predominante en la población femenina occidental en razón de 9:1 con respecto a los hombres.^(2,3,4,10,11)

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

INMUNOLOGÍA DE LA NMO

Diferentes mecanismos están involucrados en la patogénesis de esta agresiva enfermedad. La pronunciada reactividad de las inmunoglobulinas y la activación del complemento en los lugares de lesión vascular sugieren que el espacio perivascular puede ser el sitio primario del daño en la NMO. Esto pudiera deberse a anticuerpos contra antígenos vasculares o antígenos liberados dentro del SNC, durante el proceso destructivo, que pueden llegar al espacio perivascular y ser reconocidos por anticuerpos provenientes de la circulación. Finalmente, puede estar involucrada una reacción inflamatoria no específica, iniciada por complejos inmunes circulantes^(7,9). En este escenario, la vía clásica del complemento se activa, permitiendo el reclutamiento de macrófagos activados hacia los sitios

perivasculares. Los macrófagos activados, conjuntamente con los eosinófilos y los neutrófilos, localmente generan citoquinas, proteasas y radicales libres del oxígeno/nitrógeno que pueden contribuir al daño vascular y parenquimatoso. Lo anterior provoca una destrucción no selectiva de la materia blanca y gris, incluyendo axones y oligodendrocitos . Una localización similar fue encontrada en casos severos de glicoproteína mielínica del oligodendrocito en la encefalitis autoinmune experimental; este fenómeno es probablemente debido a la isquemia inducida por el edema^(10,11,12,13).

Posteriormente nuevos antígenos liberados durante el proceso destructivo pueden amplificar la respuesta inmune destructiva en la enfermedad. Dentro del SNC inflamado, los linfocitos, astrocitos, macrófagos y microglia representan las principales fuentes de producción de citocinas. Las células T CD4+ se dividen en células TH1, que producen grandes cantidades de IFN- γ y TNF- γ , y células TH2, que producen en mayor medida IL-4, IL-10 e IL-13. En la NMO existe un desequilibrio TH1/TH2, predominando una respuesta celular TH2, como se ha demostrado en un gran número de estudios ^(1,5,14,15)

Papel de los eosinófilos.

Una de las características más novedosas que se describen en la histopatología de las lesiones activas de la NMO es la intensidad de la infiltración meníngea y perivascular de la médula espinal con eosinófilos y neutrófilos. Los eosinófilos son funcionalmente activos y probablemente contribuyan al proceso inflamatorio destructivo, liberando gránulos básicos con proteínas tales como la neurotoxina, la proteína catiónica y la peroxidasa. Estos gránulos tienen propiedades citotóxicas y sirven como marcadores de activación de estas células. Además,

los eosinófilos son una fuente importante de IL-4, la cual puede causar un cambio en el perfil de citocinas de TH1 a TH2^(7,9,10,11,16).

Existen evidencias de la expresión de CCR3 en las lesiones de la NMO. CCR3 es el principal receptor para la quimiocina Eotaxina, un potente quimio-atrayente de eosinófilos que es selectivamente expresado en células TH2. Por lo tanto, la señalización de la eotaxina a través del CCR3 es un importante índice de reclutamiento de eosinófilos.^(7,17)

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

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

El infiltrado eosinofílico observado en los casos de NMO ha sido asociado con el tratamiento crónico con Interferón- γ . En encefalitis aguda autoinmune por

transferencia pasiva, los eosinófilos invaden el nervio óptico y la médula espinal de 7 a 8 días después de transferidas las células T.^(2,3,20,21)

Papel de los anticuerpos anti-MOG, anti-MBP y anti-proteína unidora de calcio de la astrología (s100γ)

En la NMO puede encontrarse una prominente respuesta de anticuerpos contra antígenos endógenos de la mielina, tales como MOG. Un reciente estudio analizó la respuesta de anticuerpos contra MOG, MBP y S100γ en el suero de 4 casos de Enfermedad de Devic. Los autores reportaron una pronunciada respuesta antiMOG^(13,22).

POSIBLE RAZÓN PARA LA AFECTACIÓN TOPOGRÁFICA DE LA NMO

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

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

PAPEL DE LAS CÉLULAS T REGULADORAS

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

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

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

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

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

CUADRO CLÍNICO DE LA NMO

La manifestación distintiva de la entidad NMO es la ocurrencia, ya sea consecutiva o simultánea de NO (unilateral o bilateral) y la mielitis longitudinal extensa. La NO en NMO tiende a ser más severa, con un mayor deterioro en la agudeza visual residual cuando se la compara con los episodios *de novo* en EM. Las características tales como el dolor, el déficit visual, los fenómenos positivos y autonómicos no difieren de otras entidades. ^(2,35,36,37) La afectación medular suele presentarse como una mielitis transversa completa con debilidad bilateral de miembros superiores e inferiores dependiendo siempre del nivel de afectación medular, compromiso sensitivo y disfunción esfinteriana. Habitualmente se presentan dolores de tipo radicular. Si bien no es tan frecuente, puede comprometerse el tronco cerebral, como una extensión de la

mielitis cervical, pudiendo causar en casos severos, falla respiratoria y la muerte^(2,3,16,38,39).

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

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

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

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

- Resonancia magnética (RM) de cerebro negativa de inicio (no cumple los criterios para esclerosis múltiple)
- RM de médula espinal con alteración de la **señal que se extiende** a ≥ 3 segmentos vertebrales
- Pleocitosis en LCR de > 50 GB/mm³ o > 5 PMNs/mm³
- Serología positiva a anti NMO.

Criterios de Soporte Menores: ^(1,45)

- Neuritis óptica bilateral
- Neuritis óptica severa con la agudeza visual inferior a 20/200 en al menos un ojo.
- Debilidad en una o más extremidades durante el ataque, severa, fija (MCR ≤ 2).

IMAGENOLÓGÍA RADIOLÓGICA EN NMO

Si se realiza una resonancia magnética (RM) durante el ataque agudo (dentro de días o semanas), se puede observar una lesión medular extensa (frecuentemente en el segmento cervical bajo y el dorsal alto)^(3,46,47,48) que sobrepasa los tres segmentos de longitud de afectación. Esta imagen constituye la prueba diagnóstica más específica para NMO. La imagen muestra principalmente edema medular y reforzamiento con contraste en la zona afectada, el cual puede persistir durante meses. Durante el seguimiento, los estudios de RMN muestran ausencia de captación en la zona afectada y la presencia de atrofia del cordón medular con cavitación de éste, similar a lo observado en una cavidad siringomiélica. Las lesiones observadas inicialmente pueden resolverse completamente o dejar zonas hiperintensas secuelas en la secuencia de T2. En el cerebro, habitualmente se observa un reforzamiento con el contraste a nivel de los nervios ópticos durante el episodio agudo, de extensión variable y ocasionalmente extendido hasta el quiasma óptico, indicando el sitio de lesión central cerebral ^(1,7,49,50).

La RMN de médula espinal tiene una gran utilidad diagnóstica. Durante los ataques asociados de mielitis, se representan como lesiones longitudinalmente extensas que involucran al menos tres segmentos medulares, hiperintensas en T2 y FLAIR; las lesiones agudas pueden ser hipointensas, lo que podría indicar necrosis y cavitación, mientras que el reforzamiento con la administración intravenosa de gadolinio es indicativo de inflamación.

ASOCIACIONES DE OTRAS PATOLOGÍAS CON LA NMO

Existen numerosos reportes de enfermedad óptico-espinal asociada con enfermedades del tejido conectivo y otras enfermedades autoinmunes,

fundamentalmente con la EM. Pacientes japoneses con EM óptico-espinal tienen similar comportamiento a los pacientes con NMO recidivantes y difieren inmunogenéticamente de los japoneses con EM del oeste, que son HLA-DR2 negativo.^(4,51,52) En Canadá tienen un riesgo incrementado para diferentes enfermedades que han sido implicadas más en la patogénesis de la NMO que de la EM, como los síndromes de auto-anticuerpos, la exposición a agentes tóxicos y las enfermedades del colágeno, especialmente la asociación de la NMO con el lupus eritematoso sistémico.^(3,53,54) por una relación de los anticuerpos anticardiolipinas y los del anticoagulante lúpico. La NMO también se ha encontrado asociada con el Síndrome de Sjögren^(3,55,56).

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

Se manifiesta una alta frecuencia de alteraciones en la RMN en el eje hipotálamo-pituitario en pacientes con NMO y endocrinopatías asociadas. Vernant y cols. describieron una serie de 8 mujeres de Martinica y Guadalupe, 7 de las cuales tenían una amenorrea secundaria que coincidía con exacerbaciones de NMO. Todas las pacientes sufrieron de NO recurrente y mielitis que fue resistente a la terapia inmunosupresora y finalmente provocó ceguera y paraplejia. En este estudio los hallazgos neuropatológicos demostraron una pronunciada necrosis con desmielinización limitada, similar a lo reportado en la NMO^(24,27,59).

DIAGNÓSTICO

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

»Está recomendada la evaluación de la presencia de autoanticuerpos séricos IgG-NMO, que habitualmente se hallan presentes en títulos bajos. Aproximadamente el 50% de los pacientes los presentan, tengan o no una manifestación clínica, importante para el diagnóstico clínico del proceso^(33,61,62).

»Los potenciales evocados visuales ocasionalmente pueden detectar las lesiones subclínicas del nervio óptico cuando el examen físico y la historia no lo muestren afectado.

»La Resonancia Magnética del cerebro es un estudio de suma utilidad en pacientes con sospecha de NMO. La ausencia de lesiones en el parénquima cerebral (excluyendo los nervios ópticos) o la presencia de lesiones inespecíficas en la sustancia blanca que no cumple con los criterios para EM soportan el diagnóstico de NMO. Algunos pacientes con enfermedad recidivante acumulan con el tiempo lesiones en la sustancia blanca, pero estas tienden a ser inespecíficas localizadas en el tronco cerebral, diencefalo y periventriculares^(2,4,5,62).

»Durante los episodios agudos de NO, la RM puede mostrar reforzamiento y edema de los nervios ópticos o del quiasma.

»Los episodios de mielitis en NMO se acompañan de lesiones extensas en la RMN ubicadas en parte central de la médula con edema y reforzamiento con el contraste. Esta lesión se extiende longitudinalmente por más de 3 segmentos habitualmente; con el tiempo, el reforzamiento y el edema desaparecen y conducen a una atrofia medular persistente^(1,2,60).

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

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

La neuromielitis óptica (NMO) y la esclerosis múltiple óptico-espinal asiática presentan características neuroimagenológicas, inmunológicas y serológicas similares;^[32,38,39] la idea de que estas dos enfermedades sean la misma entidad está apoyada por la infiltración perivascular de eosinófilos, el depósito de complementos y el patrón en roseta de inmunoglobulinas^[33].

TRATAMIENTO

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

La mayoría de los pacientes que presentan NMO con exacerbaciones reciben tratamiento con corticosteroides intravenosos durante el brote. La plasmaféresis

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

Los ataques agudos de la médula cervical pueden causar paro respiratorio por lo que los pacientes con alto riesgo para esta complicación requieren de la hospitalización en una Unidad de Cuidados Intensivos.

La terapia preventiva se requiere en pacientes con enfermedad recidivante. Se han utilizado diversos tratamientos inmunomoduladores y en un estudio japonés reciente el IFN beta-1b mostró efectos beneficiosos^(4,46,47,62). En otros estudios más recientes, han sido probados medicamentos inmunosupresores, más comúnmente la Azatioprina, aunque también se ha probado ciclosporina, ciclofosfamida, mitoxantrona, metrotexate, micofenolato de mofetilo y más recientemente anticuerpos monoclonales como el rituximab. En una serie de uso exclusivo de rituximab en 25 pacientes, se demostró una reducción de la tasa anual de recaídas, de una media de 1.7 ataques con otros inmunosupresores, a una media de 0, con el uso de rituximab.^(37,49) En muchos centros especializados como el nuestro, actualmente se utiliza el tratamiento con Rituximab y otros anticuerpos monoclonales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La NMO es una enfermedad de origen autoinmune, que afecta predominantemente zonas mielinizadas del nervio óptico y la medula espinal. Una de las características clínicas de la enfermedad es la agresividad con la que se presentan los brotes de actividad, que suele generar una discapacidad residual, afectando de manera importante la calidad de vida del paciente, de tal manera que el manejo del brote agudo es crucial para evitar secuelas importantes además de prevenir reactivaciones del cuadro con el uso de inmunosupresores como la Azatioprina u otros.

En nuestra práctica clínica, hemos evidenciado fallas al tratamiento con la azatioprina, lo cual permite la reaparición de brotes de la enfermedad, generando secuelas importantes, posiblemente como consecuencia de la relación que pudieran tener factores clínicos de los pacientes con la falla al tratamiento. Con base en esto, planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles la relación de los factores clínicos con la falla terapéutica con azatioprina en pacientes con Neuromielitis óptica?

JUSTIFICACIÓN

La Enfermedad de Devic o Neuromielitis Óptica pertenece al grupo de los padecimientos desmielinizantes, que propicia secuelas discapacitantes con pobre respuesta a diferentes tratamientos específicos, posiblemente como consecuencia de la relación con diferentes factores clínicos.

El tratamiento específico de segunda línea con inmunosupresores como la Azatioprina en pacientes con mala respuesta a esteroides ha mostrado buenos resultados en una serie corta informada por Mandler y col., sin embargo, en la experiencia del servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre los resultados no han sido satisfactorios, por lo que proponemos el presente estudio para identificar la relación que tienen los factores clínicos de los pacientes con NMO con la falla al tratamiento con Azatioprina, esperando con la información obtenida identificar a los factores más relevantes y así poder establecer nuevas estrategias de tratamiento, además de servir de base para estudios posteriores.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación de los factores clínicos con la falla terapéutica a azatioprina en pacientes con Neuromielitis óptica?

HIPÓTESIS

No se conoce la relación que tienen los factores clínicos con la mala respuesta al tratamiento con Azatioprina en pacientes con NMO. Considerando que la correlación entre dos variables es moderada cuando resulta mayor al 50% y alta

en el 80%, asumimos que algunos factores clínicos pudieran tener una elevada relación, por lo que planteamos la siguiente hipótesis:

H1: Los factores clínicos de pacientes con Neuromielitis Óptica tienen una relación al menos del 80% con la mala respuesta al tratamiento con Azatioprina.

Ho: Los factores clínicos de pacientes con Neuromielitis Óptica tienen una relación menor del 50% con la mala respuesta al tratamiento con Azatioprina.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación de los factores clínicos con la mala respuesta al tratamiento con Azatioprina en pacientes con NMO.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En pacientes con NMO tratados con azatioprina:

- Conocer la frecuencia y cantidad de recaídas.
- Conocer los factores clínicos y diagnósticos.
- Conocer la respuesta al tratamiento.
- Conocer los tratamientos adicionales utilizados.

Objetivo secundario:

Identificar el valor pronóstico de los factores clínicos que correlacionan significativamente con la respuesta a azatioprina ($p < 0.05$) y mayor del 50%

DISEÑO

Estudio transversal, observacional, descriptivo, retrolectivo.

UNIVERSO

Pacientes con diagnóstico de Neuromielitis óptica, atendidos en el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre ISSSTE, de 2003 a 2013.

MUESTRA

Muestreo consecutivo por conveniencia de acuerdo a si tienen o no Neuromielitis Óptica. Se realizó una búsqueda de todos los pacientes con diagnóstico definitivo de Neuromielitis Óptica en el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre, en donde se atienden en promedio 3 casos nuevos por año, obteniéndose un total de 29 pacientes, en el periodo comprendido de 2003 a 2013.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisó el registro de pacientes atendidos en el servicio de Neurología de 2003 a 2013. De aquellos casos que cumplieron con los criterios de inclusión, obtuvimos la información que sigue para realizar el análisis de los datos: Sexo, edad, año de diagnóstico de la enfermedad, años de evolución de la enfermedad, presencia de anticuerpos anti- NMO, tipos de lesión en la RMN, tratamientos empleados, tiempo de tratamiento de la azatioprina y secuelas neurológicas.

Esta información fue sometida a análisis estadístico a través del software SPSS V.2.0, para Windows 8.0, con la finalidad de identificar una relación

estadísticamente significativa de las variables con el fallo terapéutico a la Azatioprina.

Considerando que únicamente se analizará información obtenida del expediente clínico, no existe ningún riesgo para el paciente; el estudio se ajustará al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud", Título segundo, Capítulo 1, Art. 17, referente a una "investigación sin riesgo" ya que se trata de un estudio que contempla investigación documental descriptiva.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años, hombres y mujeres, con diagnóstico definitivo de Neuromielitis Óptica que acudan al servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre.
- Pacientes con diagnóstico de Neuromielitis Óptica, que hayan tenido manejo inmunosupresor con azatioprina.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no cumplan criterios definitivos de Neuromielitis óptica.
- Pacientes que no hayan utilizado manejo con Azatioprina como inmunosupresor inicial.
- Pacientes que salgan del periodo comprendido de Enero 2003 a Diciembre 2013.

DESCRIPCION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE:

- **Falla a azatioprina:** Se definirá falla a azatioprina cuando los pacientes presentan manifestaciones clínicas de reactivación de la enfermedad.
Nominal presente/ausente

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- **Factores clínicos:** Características epidemiológicas, trastornos neurológicos y ópticos, presencia de anticuerpos anti-NMO, tipo de lesión neurológica, tiempo de evolución y tratamiento con Azatioprina: Nominal presente/ausente
 - ✓ **Sexo:** Característica morfológica que distingue al hombre de la mujer. Nominal hombre o mujer.
 - ✓ **Edad:** Tiempo transcurrido desde el nacimiento. Cuantitativa expresada en años
 - ✓ **Tiempo de evolución de la enfermedad:** Tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma de la enfermedad hasta el momento de la evaluación. Cuantitativa expresada en años.
 - ✓ **Presencia de anticuerpos anti-NMO:** Presencia de proteínas identificadas como anticuerpos específicos en contra de proteínas propias del sistema nervioso identificadas por el sistema inmunológico como antígenos (Acuaporina 4), su presencia traduce de positividad o negatividad. Nominal positiva/negativa.
 - ✓ **Tipos de lesión en IRM:** Presencia de imágenes en Resonancia Magnética de encéfalo y neuroeje, de características

desmielinizantes, propias de NMO (Neuritis y/o Mielitis). Nominal
presente/ausente

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Utilizaremos el programa estadístico SPSS v.20.0 para Windows. Para el análisis descriptivo utilizaremos medidas de tendencia central y de dispersión, así como proporciones. Para el análisis de correlación utilizaremos Rho de Spearman y correlación de Pearson de acuerdo al tipo de variable. Para el objetivo secundario determinaremos los riesgos de mala respuesta a la Azatioprina de los factores clínicos que resulten con correlación mayor de 50% mediante tablas de contingencia. Consideraremos significancia estadística con $p < 0.05$ y para el objetivo secundario IC.

RESULTADOS

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

Tras la obtención de un total de 37 casos para la realización de este estudio, en el cual se realizó un análisis estadístico de un total de 10 variables realizamos análisis descriptivo, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, así como proporciones; se realizaron tablas, curvas y otros gráficos para representar los factores involucrados en etapas agudas con respecto al desenlace y la evolución funcional y laboral de cada paciente.

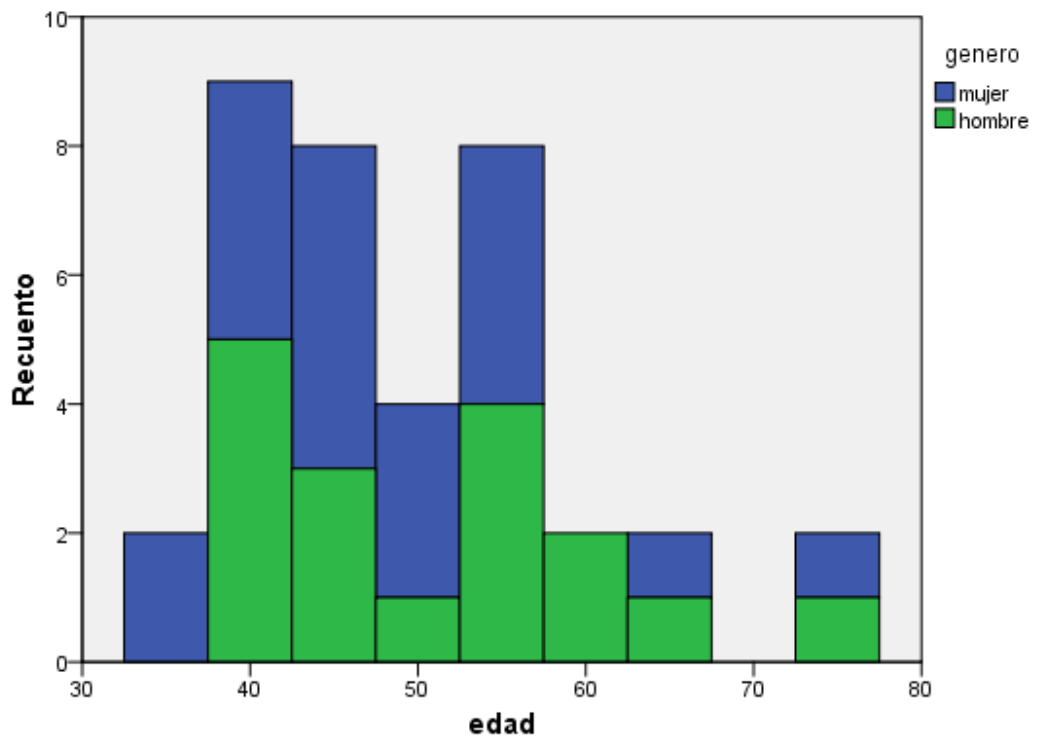
Buscamos una posible relación entre cada una de las variables descritas con la presencia de falla a azatioprina, lo cual se describe enseguida.

Datos demográficos

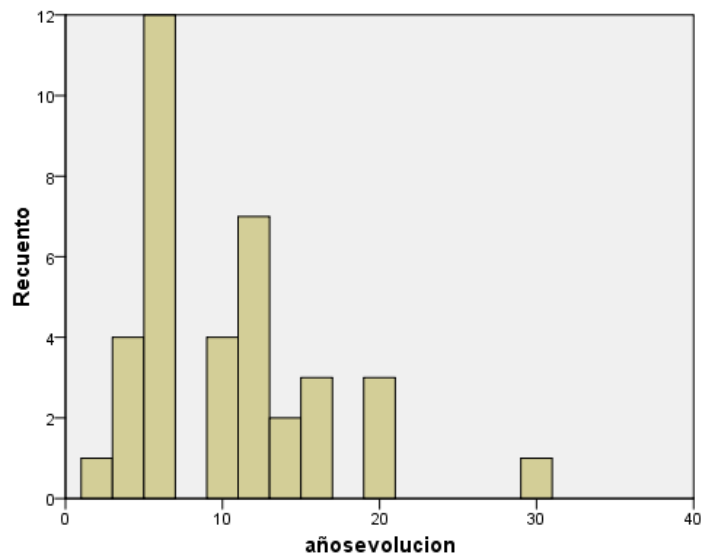
Las características demográficas de los pacientes incluidos en este estudio han sido primordiales para realizar un análisis adecuado de los factores de riesgo que llevaron a falla terapéutica del uso de azatioprina, por lo anterior comenzamos mostrando el resultado de cada variable.

Tras la revisión sistemática de expedientes clínicos a lo largo de 10 años, de 2003 a 2013, obtuvimos un total de 37 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Devic, que describiremos a continuación de acuerdo a las variables trabajadas.

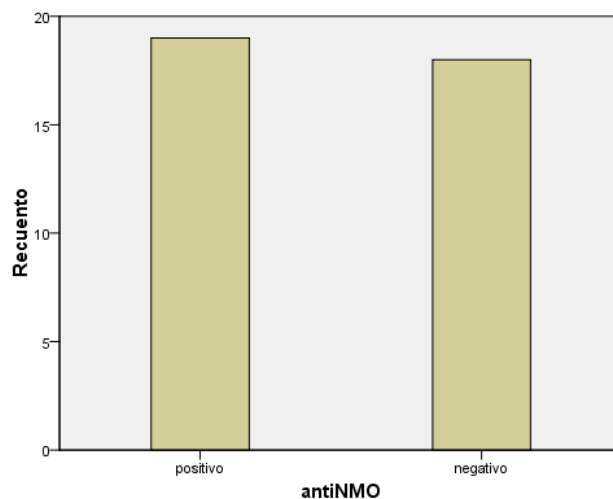
GÉNERO Y EDAD: De los 37 casos, 20 pacientes son mujeres y 17 hombres, con una media de edad en $49.4 \pm DE 1.5$ años. Tras un análisis gráfico de esta variable, observamos una distribución de los casos que va de los 35 años hasta los 75 años, teniendo claramente la mayor cantidad de los casos entre los 40 y los 55 años de edad. Solo existió una edad en donde hubo mayoría absoluta de casos con género masculino de la enfermedad y este fue a los 35 años. Notamos una mayoría de casos en el género femenino, lo cual tiene correlación con la estadística mundial para esta enfermedad.



TIEMPO DE EVOLUCION: Respecto al tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de la sintomatología y la fecha de la recolección de datos, catalogada como tiempo de evolución, resultó un promedio de $9.8 \pm DE 6.06$ años. Existió una variabilidad importante en el tiempo de evolución ya que existían aquellos casos con poco tiempo (2 años el caso más reciente), así como casos que rebasaban los 20 años de evolución (29 años de evolución el caso mas longevo)



SEROLOGIA DE ANTICUERPOS ANTI-NMO: Como uno de los criterios paraclínicos más relevantes en el diagnóstico de la enfermedad e hipotéticamente un factor de actividad inmunológica, resultaron tener serología positiva anti-NMO 17 casos, lo cual representa un 62%, de nuestra casuística, lo cual coincide con la literatura mundial donde se sabe que hasta el 40% de los pacientes son seronegativos.



DOSIS DE AZATIOPRINA: Se pensó en la dosis promedio de Azatioprina como un posible factor de riesgo para la falla terapéutica. La dosis sugerida para inmunosupresión en esta enfermedad es entre 150 y 200 mg por día; dentro de nuestra casuística encontramos un promedio de dosis usada de azatioprina en $179.7 \pm DE 4.9$ mg.

TIPO DE LESION EN RMN: Buscamos la frecuencia de lesiones según los criterios de la enfermedad y en 10 casos existía evidencia imagenológica de lesiones en nervio óptico; en 7 casos se apreciaba sólo lesión medular residual y en 20 casos hubo evidencia de ambas lesiones.

Tabla 1. Tipo de Lesión en Resonancia Magnética

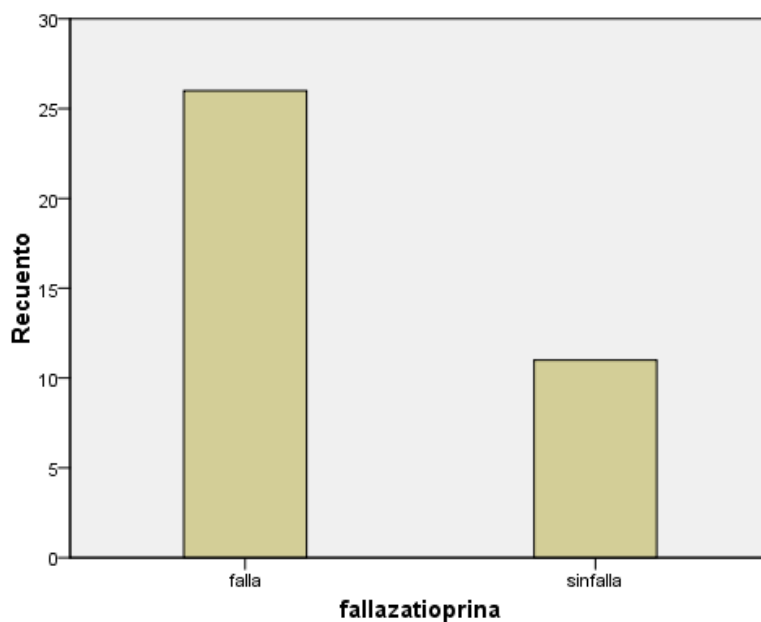
Tipo de lesión	N	%
Mielitis	7	18
Neuritis	10	26
Ambas	20	57

USO DE PREDNISONA: En 2 casos de los estudiados se utilizó prednisona, uno de ellos fue en combinación con la azatioprina y el otro fue previo al inicio de la azatioprina.

TIEMPO DE USO DE AZATIOPRINA: Fue importante determinar cuanto tiempo había sido administrada la azatioprina en los casos que la consumieron, para

conocer si con el tiempo podían tener mayor o menor efecto inmunosupresor, y qué relación tenían con la falla a azatioprina y la reactivación de la enfermedad. Encontramos $4.67 \pm DE 3.12$ años como tiempo promedio de uso de azatioprina.

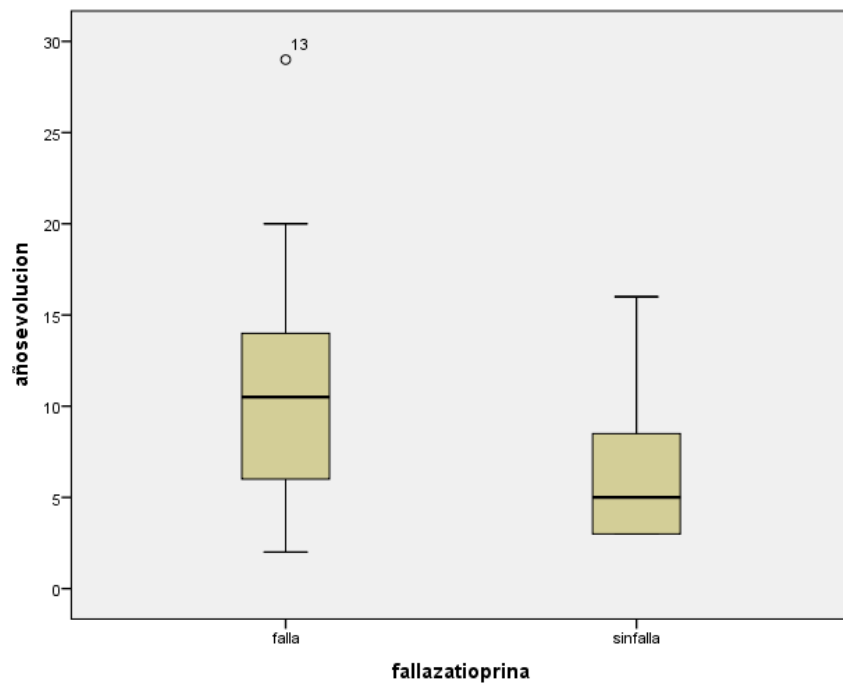
FALLA A AZATIOPRINA: Dentro del estudio el resultado más relevante era conocer el número de casos que tenía falla a azatioprina, el cual se catalogo como la presencia de recaídas después de 4 meses de su uso, encontrándose 26 pacientes con falla, que representan más de la mitad de los casos. Enseguida se analizarán las variables que tuvieron una relación significativa para la presencia de esta falla.

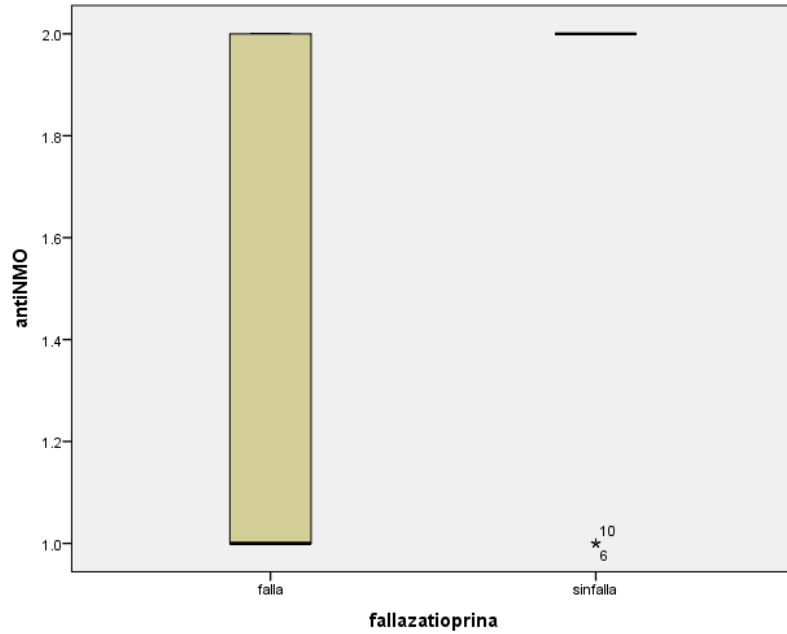


TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD EN CASOS CON FALLA A AZATIOPRINA: De los 26 casos detectados con falla terapéutica a azatioprina, quisimos evaluar el tiempo de evolución de la enfermedad, lo cual suponía una posible relación directa con la progresión de la misma, y que en esos casos esto representaba un factor para el fracaso terapéutico con inmunosupresores de primera línea (azatioprina). De este modo encontramos que el tiempo promedio

de evolución de la enfermedad fue de $11 \pm$ DE 5.57 años, evolución más larga que los casos respondedores, lo que supuso un mayor riesgo para fracaso a azatioprina.

Después de los análisis estadísticos de cada variable, se identificaron dos factores asociados a falla terapéutica: el tiempo de evolución de la enfermedad, con un valor de $p=0.04$, IC 95%; 1.22-1.63 así como la serología de anti-NMO con un valor de $p=0.021$, IC 95%; 8.51-13.49, como se muestra en los siguientes gráficos.





Enseguida se presenta la tabla de las 10 variables analizadas, con los resultados, divididos por grupos, de acuerdo a la presencia de falla o no a la azatioprina, donde se presentan los valores de p que son significativos.

Tabla 2. Comparación de variables entre grupo de falla y no falla a azatioprina

Variable	Falla	No Falla	Valor de p
Número de pacientes	26	11	
Edad en años ($\mu \pm DE$)	50.3 \pm 10.3	47.2 \pm 6.2	NS
Género H/M	11/15	6/5	NS
Años de evolución ($\mu \pm DE$)	11 \pm 6.1	7 \pm 5.0	p=0.04
Tipo de lesión (mielitis/neuritis/ambas)	3/2/18	1/1/12	NS
Uso de Prednisona (si/no)	2/24	0/11	NS
Serología anti-NMO (si/no)	16/10	8/3	p=0.021
Uso de Inmunosupresor (si/no)	9/17	8/3	NS
Dosis de Azatioprina ($\mu \pm DE$)	178.8 \pm 32.1	181.8 \pm 25.2	NS

Se empleó chi cuadrada para variables categóricas y prueba u de Mann Whitney para numérica

CONCLUSIONES

Concluimos que de todas las variables analizadas, se encontraron como factores significativos relacionados a falla terapéutica con azatioprina, el mayor tiempo de evolución de la enfermedad y la serología positiva de anti-NMO.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Devic o Neuromielitis Óptica, forma parte del grupo de enfermedades huérfanas, en donde se incluyen patologías raras de muy baja prevalencia, las cuales son susceptibles de estudio y análisis en centros de concentración, y de las cuales se tiene poca información al respecto e incluso existe poco consenso en cuanto a la presentación clínica, diagnóstico, y sobre todo tratamiento, ya que no hay posibilidad de realizar estudios controlados de superioridad, y mucho menos meta-análisis que generen evidencia válida para su uso a nivel internacional.

Al día de hoy se muestran algunas sugerencias las cuales continúan siendo series de casos aislados. La literatura ha comentado que el manejo agudo de la enfermedad se basa en uso de esteroides IV, con lo cual se ha evidenciado mejora en ese momento. ^(4,46). Para el manejo de mantenimiento se han recomendado últimamente líneas de tratamiento: inmunomoduladores como el IFN beta; inmunosupresores como la azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, mitoxantrona, metrotexate, y micofenolato de mofetilo, de los cuales sin duda alguna sigue siendo la azatioprina el más utilizado y el que mejor respuesta ha tenido. ^(4,46,47,62). En nuestro Centro Médico de concentración nacional, se han seguido estas recomendaciones para el manejo de los pacientes con Devic, evidenciando que la azatioprina ha sido el fármaco más usado y por lo cual se decidió hacer este estudio. No existen estudios hasta ahora que evalúen factores de riesgo para el fracaso terapéutico de la azatioprina, con el objeto de poder predecir el curso de la enfermedad y en su caso poder hacer un

escalamiento hacia tratamientos más eficaces como el rituximab y de esta forma mejorar el pronóstico de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dean M. Wingerchuk, NeuromyelitisOptica Spectrum Disorders. Current Clinical Neurology 2011; 2, 219-32
2. Julien Ratelade, Jeffrey L. Bennett and A. S. Verkman, Evidence against Cellular Internalization in Vivo of NMO-IgG, Aquaporin-4, and Excitatory Amino Acid Transporter 2 in NeuromyelitisOptica. Journal of Biological Chemistry. 2011;286: 45156-45164.
3. Puay-WahPhuan, Julien Ratelade, Andrea Rossi, LukmaneeTradtrantipand A. S. Verkman, Complement-dependent Cytotoxicity in NeuromyelitisOptica Requires Aquaporin-4 Protein Assembly in Orthogonal ArraysJ. Biol. Chem. 2012; 287: 13829-13839.
4. WingerchukDM, Hogancamp WF, o'Brien Pc, et al. the clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology. 1999;53(5):1107-14.
5. Ransohoff RM. Illuminating neuromyelitisoptica pathogenesis. ProcNatlAcadSci U S A. 2012;109(4):1001-2.
6. Weinshenker BG. Neuromyelitisoptica: what it is and what it might be. Lancet. 2003;361(9361):889-90.
7. Joanna Kitley, M. Isabel Leite, Ichiro Nakashima, Patrick Waters, Benjamin McNeillis, Rachel Brown, Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitisoptica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. Brain 2012; 135 (6): 1834-49.

8. Manley Gt, Fujimura M. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med.* 2000;6(2):159- 63.
9. EhmannHc, Hartung HP, Hetzel Gr. Plasma exchange in neuroimmunological disorders: Part 1: rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders. *Arch neurol.* 2006;63(7):930-5.
10. Katja Van Herle,1 Jacinta M. Behne,2,3 Andre Van Herle,1 Terrence F. Blaschke,4 Terry J. Smith,5 and Michael R. Yeaman1,6 Integrative Continuum: Accelerating Therapeutic Advances in Rare Autoimmune Diseases *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2012; 52: 523-47
11. Weinshenker BG,o'Brien Pc, Petterson TM. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann neurol.* 1999;46(6):878-86.
12. Falcini F, trapani s, riccil, et al. sustained improvement of a girl affected with devic's disease over 2 years of mycophenolatemofetil treatment. *Rheumatology (oxford).* 2006;45(7):913-5.
13. Weinstock-Guttman B, ramanathan M, lincoff n, et al. study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitisoptica (devic disease). *arch neurol.* 2006;63(7):957- 63.
14. Cree Ba, lamb s, Morgan K, et a l. An open label study of the effects of rituximab inneuromyelitisoptica. *Neurology.* 2005;64(7):1270-2.

15. Takahashi T. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4. *J Exp Med* 2000; 192: 303-10.
16. Bystry RS. B cells and professional APCs recruit regulatory T cells via CCL4. *Nat Immunol* 2001; 2: 1126-32.
17. McHugh RS. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells: gene expression analysis reveals a functional role for the glucocorticoid-induced TNF receptor 2002; *Immunity* 16: 311-23.
18. Baecher-Allan C. CD4+CD25^{high} regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol* 2001; 167: 1245-53.
19. Brunkow ME. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfin, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet* 2001; 27: 68-73.
20. Morgan ME. Expression of FOXP3 mRNA is not confined to CD4+CD25+ T regulatory cells in humans. *Hum Immunol* 2005; 1: 13-20.
21. Walker MR. Induction of Foxp3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4+CD25⁻ T cells. *J Clin Invest* 2003; 112: 1437-43.
22. Nakamura K. Cell contact-dependent immuno-suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta. *J Exp Med* 2001; 194: 629-44.
23. Bendelac A. Mouse CD1-specific NK1 T cells: development, specificity, and function. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 535-62.
24. Moore KM. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683-765.

25. Takanashi S. Interleukin-10 inhibits lipopolysaccharide-induced survival and cytokine production by human peripheral blood eosinophils. *J Exp Med* 1994; 180: 711-5.
26. Sakaguchi S. Regulatory T cell: mediating compromises between host and parasite. *Nature Immunol* 2003; 1: 1-4.
27. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938–52.
28. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58: 840–46.
29. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354: 942–55.
30. Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *NeurolClin* 2005; 23: 17–38.
31. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O’Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitisoptica (Devic’s syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107–14.
32. Cree BA, Goodin DS, Hauser SL. Neuromyelitisoptica. *SeminNeurol* 2002; 22: 105–22.
33. Seze J. Neuromyelitisoptica. *Arch Neurol* 2003; 60: 1336–38.
34. Weinshenker BG. Neuromyelitisoptica: what it is and what it might be. *Lancet* 2003; 361: 889–90.
35. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitisoptica. *Neurology* 2006; 66: 1485–89.

36. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitisoptica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106–12.
37. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin 4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473–77.
38. Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 991–1001.
39. Devic E. Myélite aiguë compliquée de névrite optique. *Bull Med (Paris)* 1894; 8: 1033–34.
40. Gault F. De la neuromyéélite optique aiguë. Lyon; 1894.
41. Scolding N. Devic's disease and autoantibodies. *Lancet Neurol* 2005; 4: 136–37.
42. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitisoptica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 382–87.
43. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitisoptica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003; 60: 848–53.
44. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitisoptica. *Neurology* 2005; 65: 1479–82.
45. Pittock SJ, Weinshenker BG, Wijdicks EF. Mechanical ventilation and tracheostomy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1331–33.

46. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-index: a comparison and diagnostic applications. *Brain* 1990; 113 : 1269–89.
47. Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, et al. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *MultScler* 2004; 10: 2–4.
48. Mandler RN, Davis LE, Jr, Ery DR, Kornfeld M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993; 34: 162–68.
49. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol* 2004; 251: 47–52.
50. Barbieri F, Buscaino GA. Neuromyelitis optica in the elderly. *Acta Neurol* 1989; 11: 247–51.
51. Davis R, Thiele E, Barnes P, Riviello JJ Jr. Neuromyelitis optica in childhood: case report with sequential MRI findings. *J Child Neurol* 1996; 11: 164–67.
52. Mirsattari SM, Johnston JB, McKenna R, et al. Aboriginals with multiple sclerosis: HLA types and predominance of neuromyelitis optica. *Neurology* 2001; 56: 317–23.
53. Osuntokun BO. The pattern of neurological illness in tropical Africa. Experience at Ibadan, Nigeria. *J Neurol Sci* 1971; 12: 417–42.
54. Cosnett JE. Multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Case report and speculation. *S Afr Med J* 1981; 60: 249–51.

55. Modi G, Mochan A, Modi M, Saer D. Demyelinating disorder of the central nervous system occurring in black South Africans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 500–05.
56. Tellez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, Negrete-Pulido RO, Davila-Maldonado L. Longitudinal myelitis associated with systemic lupus erythematosus: clinical features and magnetic resonance imaging in six cases. *Lupus* 2001;10:851–56
57. Kister I, Gulati S, Boz C, et al. Neuromyelitisoptica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch Neurol* 2006;63:851–56.
58. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Pure optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan. *Brain* 2002; 125: 2460–68.
59. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Nakashima I, Fujihara K, Lennon VA. OSMS is NMO, but not MS: proven clinically and pathologically. *Lancet Neurol* 2006; 5: 110–11.
60. Misu T, Kakita A, Fujihara K, et al. A comparative neuropathological analysis of Japanese cases of neuromyelitisoptica and multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64: A39.
61. Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al. Heterogeneity of aquaporin 4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007; 130: 1206–23.