



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROLOGIA

“RELACION ENTRE NEUROMIELITIS OPTICA Y ENFERMEDADES DE SU ESPECTRO CON PRESENCIA DE AUTOANTICUERPOS NO-ORGANO- ESPECIFICOS”

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA

P R E S E N T A:
DR. JAIR FERNANDO ORTIZ MALDONADO

T U T O R D E T E S I S
DR. JOSE DE JESUS FLORES RIVERA

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL.

13 DE ENERO DEL 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

A MIS PADRES: FERNANDO Y GRACIELA POR APOYARME EN TODO MOMENTO Y SER MI EJEMPLO DE VIDA

A MIS HERMANOS POR SIEMPRE ESTAR EN EL MOMENTO INDICADO

A MI TUTOR, EL DR. JOSE DE JESUS FLORES RIVERA POR TODO SU APOYO Y CONSEJO EN LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO Y DURANTE MI FORMACION COMO NEUROLOGO

DR. FERNANDO VERMEÑO PHÖLS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA

DR. JOSE DE JESUS FLORES RIVERA

TUTOR DE TESIS

DR. JAIR FERNANDO ORTIZ MALDONADO

RESIDENTE DE NEUROLOGIA

INDICE

MARCO TEORICO	Pág. 5
JUSTIFICACION	Pág.9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	Pág.10
HIPOTESIS	Pág.10
OBJETIVOS	Pág. 12
METODOLOGIA Y DISEÑO	Pág.13
DEFINICION DE VARIABLES	Pág.16
ANALISIS ESTADISTICO	Pág. 18
RESULTADOS	Pág. 21
DISCUSION Y CONCLUSIONES	Pág. 28
ANEXOS	Pág. 30
BIBLIOGRAFIA	Pág. 31

Resumen de la investigación propuesta:

La neuromielitis óptica es una enfermedad autoinmune de sistema nervioso central (SNC) que esta caracterizada por la formación lesiones extensas a menudo necróticas, que afectan preferentemente los nervios ópticos y la medula espinal. Los podocitos astrocitarios son el blanco primario de la autoinmunidad en los pacientes con NMO, estas células expresan grandes cantidades de AQP4.

Se trata de un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo para determinar la prevalencia de seropositividad a anticuerpos no órgano específicos en pacientes con NMO y NMOSD. Por lo que se incluirán a pacientes con diagnostico de neuromielitis óptica además de pacientes con diagnostico de enfermedades del espectro de neuromielitis óptica incluyendo mielitis transversa longitudinalmente extensa y neuritis óptica recurrente, reclutados en la clínica de enfermedades desmielinizantes del Instituto Nacional de Neurología Dr. Manuel Velasco Suarez en un periodo desde el año 2005 a la fecha

Se revisara el expediente clínico de los pacientes incluidos en la base de datos de pacientes con diagnosticos ya descritos para evaluar la presencia autoanticuerpos no específicos, realizando un subanálisis de las características clínicas y radiológicas de los paciente que tengan presencia de autoinmunidad.

Antecedentes

La coexistencia de neuritis óptica y mielitis fue reconocida desde la primer mitad del siglo XIX en diferentes partes del mundo, en Francia por Antoine Portal, en Italia por Giovanni Battista Pescetto, en Inglaterra por Lockhart Clarke y en Escocia por John Abercrombie, este ultimo describió además vomito intratable en algunos de sus pacientes lo que indicaba compromiso bulbar. En 1894, el neurólogo francés Eugene Devic y su estudiante Fernand Gault publicaron casos de neuritis óptica con mielitis, desde entonces se conoce como enfermedad de Devic o neuromielitis óptica (NMO).⁽¹⁻³⁾

La neuromielitis óptica es una enfermedad autoinmune de sistema nervioso central (SNC) que esta caracterizada por la formación lesiones extensas a menudo necróticas, que afectan preferentemente los nervios ópticos y la medula espinal. Los podocitos astrocitarios son el blanco primario de la autoinmunidad en los pacientes con NMO, estas células expresan grandes cantidades de AQP4.⁽⁴⁾

Se consideraba a la neuromielitis óptica como una variante de esclerosis múltiple, sin embargo en el 2004 el grupo de estudio sobre NMO en la clínica Mayo reporto la presencia un autoanticuerpo IgG circulante en pacientes con neuromielitis óptica que estaba ausente en pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple, en 2005 se identifico que dicho anticuerpo estaba dirigido contra una proteína de canales de agua astrocitario, acuaporina 4 (AQP4), recientemente se describio un subgrupo de pacientes que tienen presencia de anticuerpos anti-MOG.⁽⁵⁻⁷⁾

La identificación de este anticuerpo provoco que incrementara la investigación acerca de la enfermedad llevando a la elaboración de los criterios diagnósticos en 2006 por Wingerchuck y Cols.

La hipótesis actual para la fisiopatología de NMO involucra la entrada de Ac IgG-AQP4 hacia el SNC uniéndose a la AQP4 en los podocitos de lo astrocitos perivasculares, causando una activación de la cascada clásica del complemento con una respuesta inflamatoria que ocasiona infiltración importante de granulocitos y macrófagos, causando daño secundario de los oligodendrocitos, desmielinizacion y muerte neuronal. La evidencia que sustenta esta hipótesis proviene de hallazgos patológicos de lesiones causadas por NMO en humanos, datos obtenidos de experimentación in vitro y de modelos animales.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Los eventos que desencadenan la producción de IgG-AQP4 y su entrada al SNC aun no son bien comprendidos, los estudios sugieren diferentes mecanismos como, mimetismo molecular de AQP4 ⁽¹¹⁾, infecciones precipitantes ⁽¹²⁾ y factores que influyen en la permeabilización de la barrera hematoencefalica ⁽¹³⁾. Estudios independientes proponen un origen extratecal en la producción de IgG-AQP4 en NMO ⁽¹⁴⁾. Datos recientes sugieren que la IgG-AQP4 produce plasmablastos en la periferia que al entrar al SNC crean un foco de inflamación ⁽¹⁵⁾, la contribución relativa de la producción de IgG-AQP4 intratecal versus extratecal en ataques de NMO no se conoce del todo. El involucro central de la IgG-AQP4 contra la AQP4 en los astrocitos y la citotoxicidad dependiente de complemento en la formación de lesiones de NMO, así como la infiltración de granulocitos y macrófagos, esta fuertemente sustentada en evidencia experimental. ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

Los mecanismos precisos por los cuales la cascada inflamatoria en NMO produce daño en los oligodendrocitos y desmielinización, posiblemente en etapas tempranas de la enfermedad, permanece poco clara ⁽¹⁷⁾. El papel de los linfocitos T, que además de involucrarse en la generación inicial de IgG-AQP4, también lo hace en la permeabilización de la barrera hematoencefalica, aun queda también poco claro ⁽¹⁸⁾. Existen teorías fisiopatológicas alternativas tales como el daño por exitotoxicidad ⁽¹⁹⁾, la inhibición de la permeabilidad al agua mediada por IgG-AQP4 sin embargo aun se consideran controversiales ⁽²⁰⁾. En animales de experimentación, la destrucción o disfunción astrocitaria inducida transgénicamente, exacerba la inflamación y desmielinización.

Diversos grupos de estudio han reconocido la relación que existe entre NMO y otras enfermedades sistémica autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Sjogren (SS), y autoanticuerpos no-órgano-específicos ⁽²²⁻²³⁾. Estas observaciones sugieren que la NMO puede ser una manifestación de una tendencia genética hacia la autoinmunidad humoral y la susceptibilidad a múltiples enfermedades autoinmunes ⁽²³⁾. Una teoría alternativa sugiere que la NMO es una complicación de una enfermedad reumatológica sistémica, al menos en una alta proporción de los casos⁽²³⁾.

Aunque varias complicaciones neurológicas de enfermedades sistémicas como LES o SS se han descrito durante décadas ⁽²⁴⁻²⁵⁾, la relación entre estas enfermedades y enfermedades inflamatorias desmielinizantes de SNC como esclerosis múltiple (EM), mielitis transversa y NMO, no ha sido entendida del todo ⁽²³⁾.

Durante las últimas dos décadas, casos de mielitis recurrente, la combinación de mielitis y neuritis óptica, o la determinación por IRM de mielitis longitudinalmente extensa, todos estos escenarios actualmente sugieren NMO, estos fueron vinculados repetidamente a síndromes sistémicos que cumplieran los criterios diagnósticos reumatológicos de LES o SS o bien a su perfil de autoanticuerpos específicos ⁽²⁶⁾. Además, han aparecido informes describiendo pacientes con mielitis transversa asociada con autoanticuerpos asociados a LES o a SS a pesar de tener pocas o ninguna de las características sistémicas de estas enfermedades ⁽²⁷⁻²⁸⁾.

Los pacientes con NMO tienen a menudo una enfermedad autoinmune asociada, más comúnmente, pero no se limita a lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Sjogren, o bien un perfil de autoanticuerpos no órgano específicos relacionados a estas ⁽²⁹⁻³⁰⁾. Esta asociación es de gran importancia para el entendimiento de la fisiopatología de la neuromielitis óptica ⁽²³⁾.

En particular la asociación entre NMO o NMOSD y la enfermedad de Sjogren se ha sugerido por varios estudios, gran parte de ellos en población asiática ⁽³¹⁻³²⁾. En estos estudios, la mayor parte de los pacientes presentaron las manifestaciones neurológicas antes de presentar el resto de los síntomas asociados a enfermedad de Sjogren, esto podría resultar en una infraestimación de mielitis asociada a Sjogren al momento del diagnóstico.

Anti-Ro/ SSA es más frecuentemente detectado que anti-La/SSB en pacientes con NMO o NMOSD, y esta asociado con mielitis transversa recurrente ⁽³²⁾.

JUSTIFICACIÓN

En México no existen estudios en pacientes con NMO o trastornos del espectro NMO dirigidos a conocer el perfil autoinmune y las características de la enfermedad.

A diferencia de la variabilidad de la prevalencia en la esclerosis múltiple, la NMO conserva una prevalencia similar en todo el mundo, pero es una enfermedad más frecuente en la población no caucásica. El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía es una institución de referencia a nivel nacional, siendo un centro idóneo para el estudio de las características clínicas de los pacientes con NMO o NMOSD estratificándolos en función al estado serológico de los anticuerpos tanto relacionados con la enfermedad como con lo que al momento no se ha podido establecer el grado de relación que tienen con esta

Según las estadísticas del INNN la NMO o los NMOSD son la segunda causa más frecuente de desmielinización primaria del SNC atendidas en la consulta externa pero por la severidad del cuadro a menudo los pacientes son ingresados a hospitalización para recibir tratamiento específico, además en muchas ocasiones requiere manejo conjunto con el servicio de reumatología

Por lo antes mencionado, este estudio cobra relevancia en la investigación de la enfermedad en nuestra población.

Planteamiento del problema

Ante los mecanismos fisiopatológicos propuestos para la neuromielitis óptica y el espectro de la enfermedad además de la observación ya descrita de la relación entre enfermedades autoinmunes sistémicas, hasta el momento no se han realizado en nuestro país estudios al respecto, por lo que consideramos necesario determinar si existe una relación entre la presencia de autoanticuerpos no-organo-específicos en pacientes que ya tiene el diagnóstico de neuromielitis óptica, tanto seronegativos como seropositivos para IgG-AQP4, así como analizar variables clínicas y radiológicas con el fin de caracterizar el comportamiento clínico de los pacientes con presencia de autoinmunidad en nuestra población.

Hipótesis de trabajo:

La prevalencia de seropositividad para los anticuerpos no órgano específicos (anti-DNAc, anti-SSA, anti-SSB, ANCA) se encontrará entre el 15 y el 30% en pacientes con NMO o NMOSD independientemente del seroestado para anti-AQP4. No se encontrarán diferencias estadísticamente significativas al comparar variables clínico-demográficas e indicadores de severidad entre los seroestados para cada uno de los anticuerpos no órgano específicos.

Hipótesis alternas:

- La prevalencia de seropositividad para el anticuerpo anti-DNAc se encontrará entre el 5 y el 37% en pacientes con NMO o NMOSD
- La prevalencia de seropositividad para el anticuerpo anti-SSA se encontrará entre el 8 y el 18% en pacientes con NMO o NMOSD
- La prevalencia de seropositividad para el anticuerpo anti-SSB se encontrará entre el 3 y el 8% en pacientes con NMO o NMOSD
- La prevalencia de seropositividad para ANCA se encontrará entre el 15 y el 30% en pacientes con NMO o NMOSD
- La prevalencia de seropositividad para el anticuerpo anti-AQP4 será superior al 60% en pacientes con NMO o NMOSD

- La prevalencia de seropositividad para los anticuerpos anti-DNAc, anti-SSA, anti-SSB y ANCA se encontrará entre el 15 y 30% en pacientes con NMO o NMOSD y seropositividad para anti-AQ4
- No habrá diferencia estadísticamente significativa entre pacientes seropositivos y seronegativos para cada uno de los anticuerpos, al comparar para variables clínico-demográficas
- No habrá diferencia estadísticamente significativa entre pacientes seropositivos y seronegativos para cada uno de los anticuerpos, al comparar para indicadores de severidad de la enfermedad
- No habrá diferencia estadísticamente significativa en los puntajes de la escala Rankin al comparar entre seroestados para cada anticuerpo no órgano-específico

Hipótesis nulas:

- La prevalencia de seropositividad para el anticuerpo anti-DNAc no se encontrará entre el 5 y el 37% en pacientes con NMO o NMOSD
- La prevalencia de seropositividad para el anticuerpo anti-SSA no se encontrará entre el 8 y el 18% en pacientes con NMO o NMOSD
- La prevalencia de seropositividad para el anticuerpo anti-SSB no se encontrará entre el 3 y el 8% en pacientes con NMO o NMOSD
- La prevalencia de seropositividad para ANCA no se encontrará entre el 15 y el 30% en pacientes con NMO o NMOSD
- La prevalencia de seropositividad para el anticuerpo anti-AQ4 será inferior al 60% en pacientes con NMO o NMOSD
- La prevalencia de seropositividad para los anticuerpos anti-DNAc, anti-SSA, anti-SSB y ANCA no se encontrará entre el 15 y 30% en pacientes con NMO o NMOSD y seropositividad para anti-AQ4
- Habrá diferencia estadísticamente significativa entre pacientes seropositivos y seronegativos para cada uno de los anticuerpos, al comparar para variables clínico-demográficas
- Habrá diferencia estadísticamente significativa entre pacientes seropositivos y seronegativos para cada uno de los anticuerpos, al comparar para indicadores de severidad de la enfermedad
- Habrá diferencia estadísticamente significativa en los puntajes de la escala Rankin al comparar entre seroestados para cada anticuerpo no órgano-específico

Objetivos

Objetivo general.

- Determinar la prevalencia de seropositividad frente a anticuerpos no-órgano-específicos en pacientes con NMO y NMOSD

Objetivos específicos:

- Determinar si existe diferencia en la prevalencia de seropositividad a anticuerpos no órgano específicos al comparar entre los seroestados de anti-AQ4, en pacientes con NMO y NMOSD
- Determinar si existen diferencias clínico-demográficas en pacientes con seropositividad para los anticuerpos órgano-específicos
- Describir las características clínico-demográficas en pacientes con seropositividad para cada uno de los anticuerpos no órgano específicos
- Describir la severidad de la enfermedad en pacientes con seropositividad para cada uno de los anticuerpos no órgano específicos
- Determinar si existen diferencias en los indicadores de severidad de la enfermedad en pacientes con seropositividad para los anticuerpos órgano-específicos
- Determinar si existe relación entre la seropositividad a anticuerpos no órgano-específicos y el pronóstico funcional

METODOLOGIA Y DISEÑO

a) Diseño y métodos: estudio descriptivo, observacional y retrospectivo para determinar la prevalencia de seropositividad a anticuerpos no órgano específicos en pacientes con NMO y NMOSD

b) Población y muestra:

Se revisarán los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de NMO o espectro de NMO que acuden a la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes entre 2005 y noviembre del 2014, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en la Ciudad de México.

Población blanco: Pacientes de cualquier género y edad con diagnóstico de NMO o NMOSD

Población elegible: Pacientes de cualquier género y edad con diagnóstico de NMO o NMOSD que acudan a la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en la Ciudad de México.

Población participante: Pacientes de cualquier género y edad con diagnóstico de NMO o NMOSD que acudan a la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en la Ciudad de México y que cumplan con los criterios de inclusión.

Tamaño de muestra:

Para el cálculo del tamaño de muestra se tomará como base teórica la prevalencia de seropositividad para anticuerpos no órgano específicos en pacientes con NMO o NMOSD, calculada entre el 15 y el 30% en la literatura internacional.

Se estimó el tamaño de la muestra en base a la fórmula para estimación de una prevalencia: $n = (Z^2 \times P(1 - P))/e^2$

Dónde:

n= tamaño de muestra

Z= distribución normal estándar para el nivel de confianza

P = Proporción esperada

e= precisión deseada

Para:

Z= 1.96 para nivel de confianza del 95%

P=0.2

e = ± 0.12

N= 43 pacientes

c) Criterios de selección del estudio:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de neuromielitis óptica o enfermedades del espectro de neuromielitis óptica por criterios de Wingerchuck 2006
- Cualquier edad
- Cualquier género
- Al menos una valoración completa por neurólogo especialista en enfermedades desmielinizantes

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que cumplan criterios diagnósticos para esclerosis múltiple

Criterios de Eliminación:

- Ausencia de reporte para los siguientes anticuerpos
 - Anti-AQ4
 - Anti-DNAc
 - Anti-SSA
 - Anti-SSB
 - ANCAs
- Pacientes que no tiene al menos una resonancia magnética de encéfalo y de columna
- Historia clínica incompleta
- Ausencia de las siguientes evaluaciones:
 - EDSS
 - Rangos de pérdida visual
 - Escala ASIA
 - Escala Rankin

d) Variables:

Variables				
Variable	Definición	Clasificación	Tipo	Instrumento de medición
Seroestado para anti-DNAc	Seroestado para el anticuerpo reportado en el expediente clínico	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Expediente clínico
Seroestado para anti-SSA	Seroestado para el anticuerpo reportado en el expediente clínico	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Expediente clínico
Seroestado para anti-SSB	Seroestado para el anticuerpo reportado en el expediente clínico	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Expediente clínico
Seroestado para ANCA	Seroestado para el anticuerpo reportado en el expediente clínico	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Expediente clínico
Seroestado para anti-AQ4	Seroestado para el anticuerpo reportado en el expediente clínico	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Expediente clínico
Edad	Edad en años al momento del reclutamiento	Independiente	Cuantitativa Discreta	Expediente clínico / Historia Clínica
Edad de inicio	Edad en años al momento de la primer manifestación neurológica atribuible a la enfermedad	Independiente	Cuantitativa Discreta	Expediente clínico / Historia Clínica
Género	Masculino o femenino	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Expediente clínico/ Historia Clínica

Diagnóstico:	NMO o NMOSD acorde a criterios diagnósticos	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Expediente clínico / Historia Clínica
Duración de enfermedad	Tiempo en años desde el inicio de los síntomas neurológicos atribuibles a la enfermedad hasta el momento del reclutamiento	Independiente	Cuantitativa Discreta	Expediente clínico / Historia Clínica
Déficit neurológico actual	Manifestaciones neurológicas (presentes o como antecedente) al momento del reclutamiento. Incluye: neuritis óptica, neuritis óptica bilateral o recurrente, mielitis, mielitis recurrente y clínica de tallo cerebral	Independiente	Cualitativa Nominal Politómica	Expediente clínico / Historia Clínica
Segunda manifestación neurológica	Segunda manifestaciones neurológicas atribuible a la enfermedad. Incluye: neuritis óptica, neuritis óptica bilateral o recurrente, mielitis, mielitis recurrente y clínica de tallo cerebral	Independiente	Cualitativa Nominal Politómica	Expediente clínico / Historia Clínica
Tiempo hasta segunda manifestación	Tiempo en meses desde el diagnóstico hasta la siguiente manifestación neurológica atribuible a la enfermedad	Independiente	Cuantitativa Discreta	Expediente clínico / Historia Clínica
Sitio de afectación medular	Áreas medulares afectadas hasta el momento del reclutamiento. Incluye: cervical, dorsal, lumbar y	Independiente	Cualitativa Nominal Politómica	IRM de columna más reciente al momento del reclutamiento

	cono medular			
Número de recaídas/brotos	Número de recaídas o brotes que cumplan con criterios desde el momento del diagnóstico hasta el reclutamiento	Independiente	Cuantitativa Discreta	Expediente clínico / Historia Clínica
Discapacidad	EDSS reportado durante la última evaluación por el servicio de enfermedades desmielinizantes	Independiente	Cuantitativa Discreta	EDSS registrado en Historia Clínica
Rangos de pérdida visual	Severidad de pérdida visual al momento del reclutamiento	Independiente	Cualitativa Nominal Politómica	Escala de Rangos de Pérdida Visual de la OMS
Caracterización de la lesión medular	Tipo y severidad de la lesión medular	Independiente	Cualitativa Nominal Politómica	Escala de discapacidad de la American Spinal Injury Association (ASIA)
Dependencia en actividades de la vida diaria	Estado de discapacidad/dependencia al momento del reclutamiento	Independiente	Cuantitativa Discreta	Escala Rankin Modificada

e) Análisis Estadístico:

La calidad de información basada en la presencia de faltantes se considerará como aceptable un porcentaje inferior al 5%.

Las variables cualitativas y cuantitativas se expresarán en términos de frecuencia, porcentajes, medias, medianas, desviación estándar y amplitud intercuartil. Para cada variable se probará normalidad, de acuerdo a las pruebas de Shapiro- Wilk y

Kolmogorov-Smirnov. Debido al tamaño de la muestra, se espera que la distribución de los datos no sea normal.

Las prevalencias de seropositividad para cada uno de los anticuerpos no órgano específicos se expresarán en porcentajes. Se contrastarán las prevalencias de seropositividad para cada anticuerpocomparando entre pacientes con anti-AQ4 positivo y anti-AQ4 negativo utilizando prueba exacta de Fisher.

Se compararán variables clínico-demográficas e indicadores de severidad entre pacientes seropositivos y seronegativos para cada uno de los anticuerpos no órgano específicos. De igual forma, se realizarán las mismas comparaciones entre pacientes seropositivos para cualquiera de los anticuerpos no órgano específicos y aquellos seronegativos para los cuatro anticuerpos medidos. Las variables cuantitativas se compararán utilizando prueba de U de Mann-Whitney, mientras que las variables cualitativas se compararán utilizando prueba de Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher según corresponda.

Para todos los análisis se considerará como significativo un valor de $p < 0.05$. Todo el análisis estadístico se efectuará en SPSS versión 17 (SPSS, Inc., Chicago Illinois).

Método:

Para el reclutamiento, se revisarán todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de NMO o NMOSD que acuden a la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes entre el 2004 y noviembre del 2014. Todos los expedientes serán valorados por médico neurólogo con experiencia en enfermedades desmielinizantes quien vigilará que se cumplan los criterios de inclusión y de eliminación. Se coleccionarán datos clínico-demográficos incluyendo edad, género, diagnóstico, edad al momento del diagnóstico, duración de la enfermedad, déficit neurológico actual, segunda manifestación neurológica, tiempo hasta segunda manifestación, número de recaídas y sitio de afectación medular. Se calculará la severidad de la afectación medular

utilizando la escala de Escala de discapacidad de la American Spinal Injury Association (ASIA) y se determinará el grado de discapacidad utilizando la escala EDSS. Se determinará el grado de dependencia utilizando la escala Rankin modificada y se calculará el rango de disfunción visual en base a la última agudeza visual reportada en el expediente. Para todos los casos, se registrarán los datos más recientes en el expediente clínico, con la intención de disminuir variabilidad. Se registró el resultado para el seroestado de los siguientes anticuerpos: anti-AQ4, anti-DNA_{dc}, anti-SSA, anti-SSB y ANCA.

Evaluaciones e instrumentos:

1. Determinación de anticuerpos:
 - a. Anti-AQ4:
 - b. Anti-DNA_{dc}
 - c. Anti-SSA
 - d. Anti-SSB
 - e. ANCA
2. EDSS:
3. Escala de discapacidad de la American Spinal Injury Association (ASIA):
4. Rango de disfunción visual:
5. Escala Rankin modificada:

Resultados:

Se reclutaron un total de 100 pacientes con neuromielitis óptica (NMO) o con diagnóstico de espectro de NMO (NMOSD, por sus siglas en inglés). Se excluyeron 56 pacientes debido a que no contaban con la determinación de los anticuerpos no órgano específicos. Al final, se incluyeron 44 pacientes (93.2% mujeres y 6.8% hombres) para el estudio, 65.9% con NMO y 34.1% con NMOSD. La edad media fue de 45.2 ± 11.7 años y la duración media de la enfermedad fue de 7.9 ± 4.8 años. El 72.7% de los pacientes tuvo positividad para el anticuerpo anti-acuaporina 4 (anti-AQ4) (62.5% por técnica de inmunofluorescencia directa y 37.5% por *cell-binding assay*), mientras que la prevalencia de seropositividad para los anticuerpos anti Ro/SSA (Anti-SSA), anti La/SSA (Anti-SSB) y anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) se resumen en la Figura 1. La prevalencia de anticuerpos no órgano específicos en pacientes con NMO o espectro de NMO, se comparan entre los seroestados para anti-AQ4 como se muestra en la Figura 2. De manera global el 27.3% de la muestra no presentó positividad para ninguno de los anticuerpos órganoespecíficos, mientras que el 47.7% fue seropositivo a un solo anticuerpo, el 20.5% a dos anticuerpos y el 4.5% a tres anticuerpos. Ningún paciente en nuestro estudio mostró seropositividad frente a los cuatro anticuerpos no órgano específicos estudiados.

La Tabla 1. muestra la comparación de diferentes variables clínico-demográficas entre pacientes seropositivos y seronegativos para cada uno de los anticuerpos no órgano específicos estudiados. En la comparación entre seroestados para anti-DNAc únicamente se encontró diferencia en el porcentaje de pacientes que tuvieron lesiones cervicales en el estudio de resonancia magnética, las cuales estuvieron presentes en el 90.9% de los pacientes anti-DNAc positivo y en el 54.5% de los pacientes con anti-DNAc negativo ($p=0.03$). Por su parte en la comparación entre seroestados de anti-SSA se encontró que los pacientes con anti-SSA negativo tuvieron neuritis óptica con mayor frecuencia (91.9% vs 57.1%; $p=0.04$), mientras que los pacientes anti-SSA positivos presentaron con mayor frecuencia mielitis recurrente (57.1% vs 16.2%; $p=0.03$). En las comparaciones de los seroestado para anti-SSB y ANCA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las variables clínico-demográficas.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar indicadores de severidad de la enfermedad entre los seroestados para cada uno de los anticuerpos no órgano específicos estudiados (Tabla 2).

Se llevó a cabo la comparación de variables clínico-demográficas (Tabla 3) y de indicadores de severidad (Tabla 4), entre pacientes con seropositividad para algún anticuerpo órgano-específico y aquellos con seronegatividad para los cuatro anticuerpos. La única variable que alcanzó significancia estadística fue la proporción de lesiones cervicales en la resonancia magnética, las cuales estuvieron presentes en el 75% de los pacientes con seropositivada a algún anticuerpo y únicamente en el 33.3% de los pacientes seronegativos para los cuatro anticuerpos ($p=0.01$).

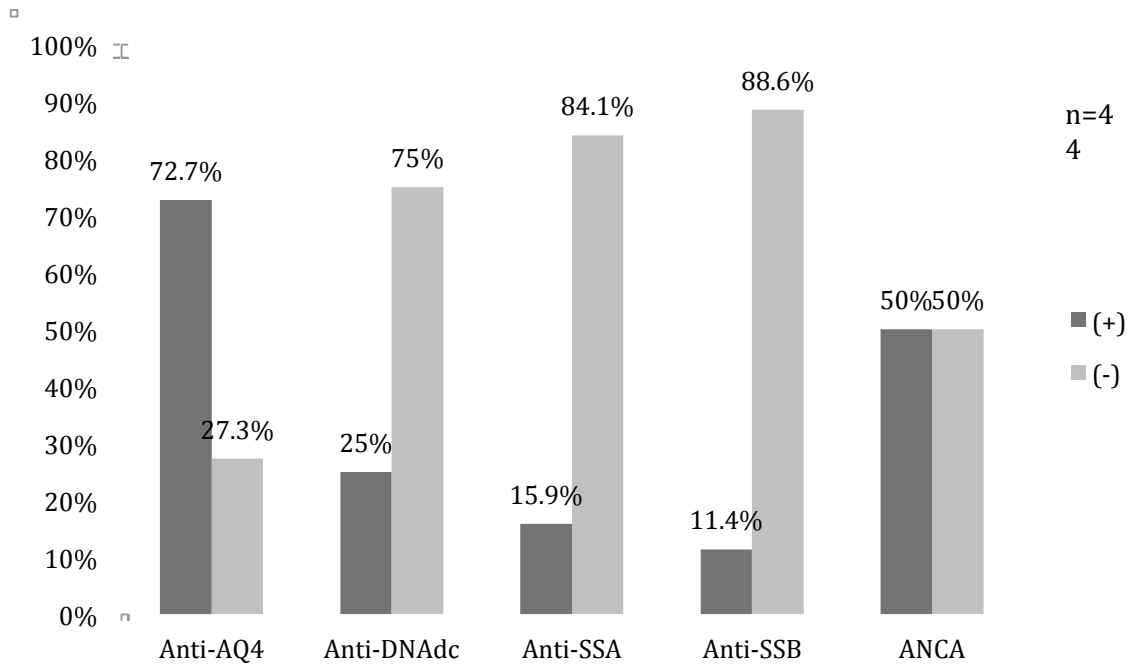


Figura 1. Prevalencia de anticuerpos en pacientes con NMO o espectro de NMO

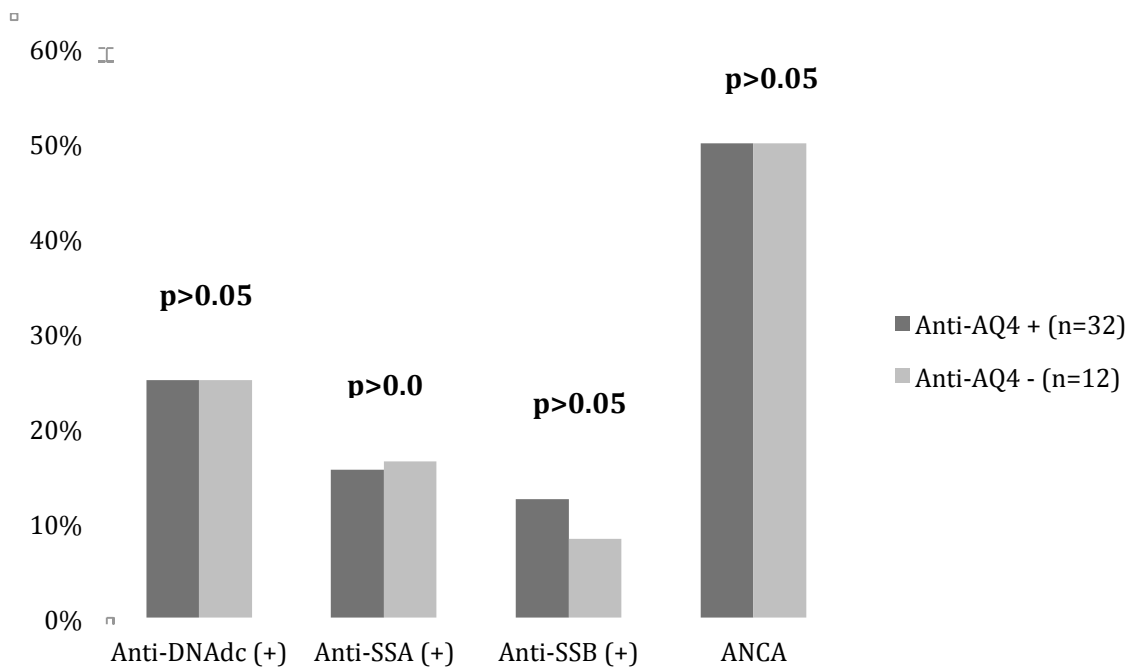


Figura 2. Prevalencia de anticuerpos no órgano específicos en pacientes con NMO o espectro de NMO, comparados para el seroestado contra anti-AQ4. Valores de p obtenidos mediante prueba exacta de Fisher.

anticuerpos

	Anti-ADNdc			Anti-SSA			Anti-SSB			ANCA		
	(+)	(-)	p	(+)	(-)	p	(+)	(-)	p	(+)	(-)	p
	n= 11	n= 33		n= 7	n=37		n= 5	n=39		n= 22	n=22	
Hombre: mujer, n	11:0	30:3	0.56 ^a	7:0	34:3	0.43 ^a	4:1	37:2	0.31 ^a	20:2	21:1	0.55 ⁱ
Diagnóstico, n(%)			0.46 ^a			0.20 ^a			0.14 ^a			0.20 ⁱ
-NMO	6 (54.5%)	23 (69.7%)		3 (42.9%)	26 (70.3%)		5 (100%)	24 (61.5%)		12 (54.5%)	17 (77.3%)	
-Espectro NMO	5 (45.5%)	10 (30.3%)		4 (57.1%)	11 (29.7%)		0	15 (38.5%)		10 (45.5%)	5 (22.7%)	
Anti-AQ4 +, n(%)	8 (72.7%)	24 (72.7%)	1.0 ^a	5 (71.4%)	27 (73.0%)	1.0 ^a	4 (80%)	28 (71.8%)	1.0 ^a	16 (72.7%)	16 (72.7%)	1.0 ^a
Edad de inicio, años	42 (19.0)	37. (15.0)	0.07 ^b	41.0 (5.0)	37.0 (17.0)	0.73 ^b	37.0 (25%)	38.0 (16.0)	0.80 ^b	38.5 (15.0)	36.5 (17.0)	0.73 ^l
Déficit neurológico actual, n (%)												
-NO	8 (72.7%)	30 (90.9%)	0.15 ^a	4 (57.1%)	34 (91.9%)	0.04^a	5 (100%)	33 (84.6%)	0.34 ^a	18 (81.8%)	20 (90.9%)	0.66 ⁱ
-NO bilateral o recurrente	2 (18.2%)	6 (18.2%)	1.0 ^a	1 (14.3%)	7 (18.9%)	0.77 ^a	5 (100%)	8 (20.5%)	0.56 ^a	5 (22.7%)	3 (13.6%)	0.69 ⁱ
-Mielitis	9 (81.8%)	26 (78.8%)	1.0 ^a	6 (85.7%)	29 (78.4%)	0.65 ^a	5 (100%)	30 (76.9%)	0.56 ^a	16 (72.7%)	19 (86.4%)	0.45 ⁱ
-Mielitis recurrente	4 (36.4%)	6 (18.2%)	0.23 ^a	4 (57.1%)	6 (16.2%)	0.03^a	1 (20%)	9 (23.1%)	1.0 ^a	7 (31.8%)	3 (13.6%)	0.28 ⁱ
-Tallo cerebral	0	3 (9.1%)	0.56 ^a	0	3 (8.1%)	0.43 ^a	1 (20%)	2 (5.1%)	0.31 ^a	1 (4.5%)	2 (9.1%)	0.55 ⁱ
Sitio afectación medular, n (%)												
-Cervical	10 (90.9%)	18 (54.5%)	0.03^a	5 (28.6%)	23 (62.2%)	0.64 ^a	4 (80%)	24 (61.5%)	0.63 ^a	17 (77.3%)	11 (50%)	0.11 ⁱ
-Torácico	4 (36.4%)	18 (54.5%)	0.48 ^a	5 (71.4%)	17 (45.9%)	0.41 ^a	4 (80%)	18 (46.2%)	0.34 ^a	9 (40.9%)	13 (59.1%)	0.36 ⁱ
-Lumbar	1 (9.1%)	1 (3 %)	0.44 ^a	0	2 (5.4%)	0.52 ^a	0	2 (5.1%)	0.60 ^a	2 (9.1%)	0	0.48 ⁱ
-Cono medular	1 (9.1%)	1 (3%)	0.44 ^a	0	2 (5.4%)	0.52 ^a	0	2 (5.1%)	0.60 ^a	1 (4.5%)	1 (4.5%)	1.0 ^a

Tabla 2. Indicadores de severidad de la enfermedad en pacientes con NMO o espectro de NMO, basado en la positividad a otros anticuerpos

	Anti-DNAc			Anti-SSA			Anti-SSB			ANCA		
	(+)	(-)	p	(+)	(-)	p	(+)	(-)	p	(+)	(-)	p
	n= 11	n= 33		n= 7	n=37		n= 5	n=39		n= 22	n=22	
Duración de enfermedad, años	9.0 (7.0)	7.0 (8.0)	0.48 ^a	9.0 (9.0)	7.0 (7.5)	0.52 ^a	7.0 (8.5)	8.0 (7.0)	0.54 ^a	8.0 (7.0)	7.0 (8.0)	0.50 ^a
Número de recaídas	4.0 (5.0)	5.0 (5.0)	0.45 ^a	4.0 (5.0)	5.0 (4.0)	0.52 ^a	6.0 (12.0)	5.0 (4.0)	0.10 ^a	5.5 (4.0)	4.0 (5.0)	0.37 ^a
Tiempo segunda manifestaciones, meses	12.0 (12.0)	12.0 (20.0)	1.0 ^a	12.0 (72.0)	12.0 (16.0)	1.0 ^a	12.0 (6.0)	12.0 (27.0)	1.0 ^a	12.0 (12.0)	12.0 (28.0)	0.90 ^a
EDSS	6.0 (3.0)	5.0 (3.2)	0.53 ^a	8 (4)	5 (2.25)	0.11 ^a	6.0 (2.5)	5.0 (3.5)	0.66 ^a	5.2 (3.1)	5.0 (3.2)	0.42 ^a
Rangos de pérdida visual			0.24 ^b			0.10 ^b			0.44 ^b			0.81 ^b
-Leve	4 (36.4%)	4 (12.1%)		3 (42.9%)	5 (13.5%)		0	8 (20.5%)		5 (22.7%)	3 (13.6%)	
-Moderado	1 (9.1%)	4 (12.1%)		1 (14.3%)	4 (10.8%)		1 (20%)	4 (10.3%)		2 (9.1%)	3 (13.6%)	
-Severo	6 (54.5%)	25 (75.8%)		3 (42.9%)	28 (75.7%)		4 (80%)	27 (69.2%)		15 (68.2%)	16 (72.7%)	
Escala de ASIA			0.22 ^b			0.18 ^b			0.09 ^b			0.75 ^b
-A	0	7 (21.2%)		3 (42.9%)	4 (10.8%)		1 (20%)	6 (15.4%)		4 (18.2%)	3 (13.6%)	
-B	3 (27.3%)	3 (9.1%)		1 (14.3%)	5 (13.5%)		0	6 (15.4%)		3 (13.6%)	3 (13.6%)	
-C	2 (18.2%)	6 (18.2%)		1 (14.3%)	7 (18.9%)		3 (60%)	5 (12.8%)		5 (22.7%)	3 (13.6%)	
-D	4 (36.4%)	7 (21.1%)		0	11 (29.7%)		1 (20%)	10 (25.6%)		6 (27.3%)	5 (22.7%)	
-E	2 (18.2%)	10 (30.3%)		2 (28.6%)	10 (27.0%)		0	12 (30.8%)		4 (18.2%)	8 (36.4%)	
Escala Rankin	2.0 (3.0)	3.0 (2.0)	0.66 ^a	2 (2.0)	3 (2.0)	0.22 ^a	4.0 (2.5)	3.0 (2.0)	0.08 ^a	2.5 (3.0)	3.0 (2.0)	0.61 ^a

Las variables continuas se expresan en Mediana (rango intercuartil)

^a valor de p obtenido mediante U de Mann-Whitney

^b valor de p obtenido mediante Prueba exacta de Fisher usando método de Monte Carlo

NMO: Neuromielitis óptica; Anti-DNAc: anticuerpos anti-ADN de doble cadena; Anti-SSA: anticuerpo anti Ro/SSA, Anti-SSB: anticuerpo anti La/SSA, ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos, EDSS: Expanded Disability Status Scale; ASIA: American Spinal Injury Association.

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de pacientes con NMO o espectro de NMO, basado en la positividad para cualquier anticuerpo no órgano específico

	Positividad para algún anticuerpo no órgano específico		p
	(+) n= 32	(-) n= 12	
Hombre: mujer, n	32:0	29:3	0.55 ^a
Diagnóstico, n(%)			0.50 ^a
-NMO	20 (62.5%)	9 (75%)	
-Espectro NMO	12 (37.5%)	3 (25%)	
Positividad Anti-AQ4, n(%)	23 (71.9%)	9 (75%)	1.0 ^a
Edad de inicio, años	38.5 (15.0)	33.0 (18.0)	0.2 ^b
Manifestación neurológica, n (%)			
-Neuritis óptica	27 (84.4%)	11 (91.7%)	1.0 ^a
-Neuritis óptica bilateral o recurrente	6 (18.8%)	2 (16.7%)	1.0 ^a
-Mielitis	25 (78.1%)	10 (83.3%)	1.0 ^a
-Mielitis recurrente	8 (25%)	2 (16.7%)	0.70 ^a
-Tallo cerebral	2 (6.3%)	1 (8.3%)	1.0 ^a
Sitio afectación medular, n (%)			
-Cervical	24 (75%)	4 (33.3%)	0.01^a
-Torácico	15 (46.9%)	7 (58.3%)	0.73 ^a
-Lumbar	2 (6.3%)	0	1.0 ^a
-Cono medular	1 (3.1%)	1 (8.3%)	0.47 ^a

Las variables continuas se expresan en Mediana (rango intercuartil)

^a valor de p obtenido mediante Prueba exacta de Fisher

^b valor de p obtenido mediante U de Mann-Whitney

^c valor de p obtenido mediante Prueba exacta de Fisher usando método de Monte Carlo

NMO: Neuromielitis óptica; Anti-AQ4: anticuerpo anti-acuaporina 4

Tabla 4. Indicadores de severidad de la enfermedad en pacientes con NMO o espectro de NMO, basado en la positividad para cualquier anticuerpo no órgano específico

	Positividad para algún anticuerpo no órgano específico		p
	(+)	(-)	
	n= 32	n= 12	
Duración de la enfermedad, años	7.5 (7.5)	6.5 (7.25)	0.82 ^b
Número de recaídas	5.0 (4.0)	5.0 (3.0)	1.0 ^b
Tiempo segunda manifestaciones, meses	12 (12.0)	12.0 (32.0)	1.0 ^b
EDSS	5.75 (3.0)	4.5 (3.7)	0.25 ^b
Rangos de pérdida visual			0.21 ^c
-Leve	6 (18.8%)	2 (16.7%)	
-Moderado	2 (6.3%)	3 (25%)	
-Severo	24 (75%)	7 (58.3%)	
Escala de ASIA			0.30 ^c
-A	5 (15.6%)	2 (16.7%)	
-B	5 (15.6%)	1 (8.3%)	
-C	7 (21.9%)	1 (8.3%)	
-D	9 (28.1%)	2 (16.7%)	
-E	6 (18.8%)	6 (50%)	
Escala Rankin	3.0 (2.0)	3.0 (2.5)	1.0 ^b

Las variables continuas se expresan en Mediana (rango intercuartil)

^a valor de p obtenido mediante Prueba exacta de Fisher

^b valor de p obtenido mediante U de Mann-Whitney

^c valor de p obtenido mediante Prueba exacta de Fisher usando método de Monte Carlo

NMO: Neuromielitis óptica; *Anti-AQ4*: anticuerpo anti-acuaporina 4; *EDSS*: Expanded Disability Status Scale; *ASIA*: American Spinal Injury Association

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Este es un estudio observacional, descriptivo en el que se realizó el análisis retrospectivo de los pacientes ingresados a la base de datos de neuromielitis óptica y NMOSD, en total se obtuvo la información de 100 pacientes de los cuales 56 no cumplían con los criterios de inclusión en su mayoría por no tener perfil de autoanticuerpos completo por lo que se redujo el tamaño de muestra a 44 pacientes.

De los 44 pacientes el seroestado frente al Ac anti-NMO fue del 72.7% de positividad lo cual es similar a lo reportado en la literatura internacional. ⁽³³⁾

En cuanto a la presencia de seropositividad a anticuerpos antinucleares (ANA) en específico el anti-DNA doble cadena se encontró una prevalencia de seropositividad del 25% la cual también se encuentra dentro de los rangos esperados que en el caso de ANA puede llegar desde el 25 al 60% y para antiDNA-dc desde 5 a 37% en los reportes previos la mayor prevalencia se reportó en los casos cuya manifestación neurológica fue mielitis recurrente sin embargo en nuestro estudio la manifestación clínica más frecuente en estos pacientes fue la neuritis óptica sin embargo con una p no significativa de 0.15. Se encontró en este estudio en cuanto a la relación radiológica una mayor prevalencia de mielitis transversa cervical con una p significativa del 0.03 que en los estudios previos no había sido reportado. ⁽³³⁾

El seroestado positivo para anti-SSA tuvo una prevalencia del 15.9% similar a lo reportado, encontrando estadísticamente significativo con una p de 0.03 que la manifestación neurológica más frecuente es la mielitis recurrente que en nuestro estudio se presentó en el 57% de los pacientes seropositivos para este anticuerpo, lo que se correlaciona con lo reportado en estudios previos. ⁽³³⁾

A diferencia de la seropositividad ante anti-SSB que se reportó en un 11% de nuestra población sin diferencias significativas en cuanto a manifestaciones clínico-radiológicas o bien la severidad. Mismo caso en cuanto a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo reportado en el 50% de los casos sin embargo sin diferencia significativa y no se pueden hacer estudios comparativos ya que en la literatura revisada no se encuentra su determinación.

Se evaluó el grado de severidad con las escalas ya descritas y la positividad para algún anticuerpo aislado no fue estadísticamente significativo.

Se analizaron además de manera conjunta la positividad para alguno de los anticuerpos dando 2 grupos unos con presencia de autoinmunidad y el otro sin

presencia de autoinmunidad para así analizar sus características demográficas, clínicas y radiológicas, encontrando estadísticamente significativo que se encuentra mayor prevalencia de mielitis transversa cervical en los pacientes que tienen presencia de autoinmunidad con respecto a los que no la tienen.

Nuestro trabajo tiene limitaciones. Debido a que el estudio se condujo en un centro neurológico de tercer nivel, un cierto grado de sesgo de referencia es esperado. También, debido a que se excluyeron pacientes que no contaban con la determinación de los anticuerpos no órgano específicos, nuestra muestra no necesariamente es representativa de toda la población con NMO o NMOSD. Los métodos para la determinación de anticuerpos no se estandarizaron, de modo que estos resultados se deben de interpretar con cuidado. El cálculo del tamaño de muestra se basó en la determinación de prevalencias con una precisión de ± 0.12 , de modo que puede esperarse error de hasta $\pm 12\%$ en el cálculo de cada una de las prevalencias reportadas. Por último, el tamaño de muestra no es el óptimo para alguno de los análisis efectuados, resultando en una disminución del poder estadístico.

ANEXOS:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para los fines del presente es un estudio descriptivo no es necesario tener un consentimiento informado.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La información obtenida través de la revisión sistemática de expedientes será de carácter estrictamente confidencial, usada con fines sólo para el proyecto descrito.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Revisión de la literatura	Enero - Febrero 2015
Revisión de base de datos y selección de pacientes	Febrero – Mrzo- Abril 2015
Revisión sistemática de expedientes y llenado de base de datos	Marzo – Agosto 2015
Análisis estadístico de datos obtenidos	Septiembre-Ocubre 2015
Escritura del manuscrito	Diciembre 2015

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Jarius S, Wildemann B. 'Noteomielite' accompanied by acute amaurosis (1844): an early case of neuromyelitis optica. *J Neurol Sci* 2012; 313: 182–84.
- 2) Jarius S, Wildemann B. The case of the Marquis de Causan (1804): an early account of visual loss associated with spinal cord inflammation. *J Neurol Sci* 2012; 313: 182–84., FR
- 3) Jarius S, Wildemann B. An early case of neuromyelitis optica: on a forgotten report by Jacob Lockhart Clarke S. *Mult Scler* 2011; 17: 1384–86.
- 4) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007, 6:805–815.
- 5) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106–12.
- 6) 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.
- 7) Probstel AK, Rudolf G, Dornmair K, et al. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. *J Neuroinflamm* 2015; 12:46.
- 8) Weinshenker BG, Wingerchuk DM. The two faces of neuromyelitis optica. *Neurology*. 2014; 82:466–467. [PubMed: 24415570]
- 9) Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6:383–392. [PubMed: 20639914]
- 10) Jarius S, et al. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008; 4:202–214. [PubMed: 18334978]
- 11) Varrin-Doyer M, et al. Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a Th17 bias and recognize *Clostridium* ABC transporter. *Ann Neurol*. 2012; 72:53–64. [PubMed: 22807325]

- 12) Koga M, Takahashi T, Kawai M, Fujihara K, Kanda T. A serological analysis of viral and bacterial infections associated with neuromyelitis optica. *J Neurol Sci.* 2011; 300:19–22. [PubMed: 21056429]
- 13) Shimizu F, et al. Sera from neuromyelitis optica patients disrupt the blood-brain barrier. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83:288–297. [PubMed: 22100760]
- 14) Jarius S, et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation.* 2010; 7:52. [PubMed: 20825655]
- 15) Bradl M, Lassmann DH. Anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: how to prove their pathogenetic relevance? *Int MS J.* 2008; 15:75–78. [PubMed: 18812056]
- 16) Saadoun S, et al. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain.* 2010; 133:349–361. [PubMed: 20047900]
- 17) Wrzos C, et al. Early loss of oligodendrocytes in human and experimental neuromyelitis optica lesions. *Acta Neuropathol.* 2014; 127:523–538. [PubMed: 24292009]
- 18) Pohl M, et al. T cell-activation in neuromyelitis optica lesions plays a role in their formation. *Acta Neuropathol Commun.* 2013; 1:85. [PubMed: 24367907]
- 19) Hinson SR, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by downregulating EAAT2. *J Exp Med.* 2008; 205:2473–2481. [PubMed: 18838545]
- 20) Hinson SR, et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109:1245–1250. [PubMed: 22128336]
- 21) 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.
- 22) Jarius S, Jacobi C, de Seze J, Zephir H, Paul F, Franciotta D, et al. Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin-4 in neurological patients with rheumatic disorders. *Mult Scler* 2011;17:1067–73.

- 23) Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler* 2012;18: 5–10.
- 24) Dubois EL and Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *JAMA* 1964; 190: 104–111.
- 25) Alexander GE, Provost TT, Stevens MB and Alexander EL. Sjögren syndrome: Central nervous system manifestations. *Neurology* 1981; 31: 1391–1396.
- 26) Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH and DeHoratius RJ. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 120–124.
- 27) Lehnhardt FG, Impekoven P, Rubbert A, et al. Recurrent longitudinal myelitis as primary manifestation of SLE. *Neurology* 2004; 63: 1976.
- 28) Yamamoto T, Ito S and Hattori T. Acute longitudinal myelitis as the initial manifestation of Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006; 77: 780.
- 29) April RS, Vansonnenberg E. A case of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus: clinicopathologic report and review of the literature. *Neurology*. 1976;26(11):1066-1070.
- 30) Mochizuki A, Hayashi A, Hisahara S, Shoji S. Steroid-responsive Devic's variant in Sjögren's syndrome. *Neurology*. 2000;54(6):1391-1392.
- 31) Min JH, Kim HJ, Kim BJ, Lee KW, Sunwoo IN, Kim SM, et al. Brain abnormalities in Sjogren syndrome with recurrent CNS manifestations: association with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009;15:1069–76.
- 32) Estiasari R, Matsushita T, Masaki K, Akiyama T, Yonekawa T, Isobe N, et al. Comparison of clinical, immunological and neuroimaging features between anti-aquaporin-4 antibody-positive and antibody-negative Sjogren's syndrome patients with central nervous system manifestations. *Mult Scler* 2012;18:807–16.

33) S. Jarius, K. Ruprecht, B. Wildemann et al., "Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients," *Journal of Neuroinflammation*, vol. 9, article 14, 2012.