



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD AUTONÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y LA
NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

Descripción clínica de pacientes con trastorno del espectro
neuromielitis óptica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la
Nutrición “Salvador Zubirán”

TESIS

Para obtener el diploma de la especialidad de Neurología Clínica

Presenta

Dra. Lucía Magaña Zamora

Dr. Horacio Senties Madrid

Asesor de Tesis

México

2012



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.

CONTENIDO

Marco teórico

Introducción

Epidemiología

Inmunopatogénesis

Curso clínico

Diagnóstico

Tratamiento

Trastornos asociados

Planteamiento del problema

Justificación

Pregunta de investigación

Hipótesis

Objetivos

Metodología

Tipo de diseño del proyecto

Definición de casos

Análisis de los datos

Resultados

Discusión

Conclusiones

Bibliografía

Descripción clínica de pacientes con trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica en el Instituto de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán”

Marco teórico

Introducción

La Neuromielitis óptica (NMO) también llamada enfermedad o síndrome de Devic, es un trastorno idiopático, desmielinizante y de curso grave del sistema nervioso central (SNC), que principalmente afecta los nervios ópticos y la médula espinal. La información actual sobre la enfermedad ha podido estimar de manera más precisa su distribución, curso, tratamiento y pronóstico, distinguiéndola de otras enfermedades desmielinizantes como la Esclerosis Múltiple (EM), de la que se consideraba con anterioridad ser una de variante.^{1,2,3} La determinación de anticuerpos anti-NMO (IgG-NMO) permite definir el diagnóstico desde etapas tempranas como trastornos del espectro NMO.⁴ Dicha distinción es importante ya que conlleva implicaciones pronósticas y terapéuticas muy distintas.

El concepto de la enfermedad ha cambiado, antes se pensaba que la neuritis óptica (NO) asociada a NMO era más frecuente de manera bilateral y que los eventos de mielitis y NO se presentaban simultáneamente, ahora se sabe que la presentación más bien es secuencial, donde los pacientes pueden cursar con un intervalo variable de tiempo entre un episodio y otro.⁵

Epidemiología

Hasta el momento hay pocos estudios al respecto de la epidemiología de la NMO. En un estudio en Martinique, en Francia, la prevalencia encontrada fue de 2.5 por cada 100,000 habitantes y una incidencia de 0.1 por 100,000 individuos por año. Llama la atención que en este estudio los pacientes con NMO fueron individuos con antecedente de ascendencia afro-americana.⁶ La prevalencia en Cuba fue reportada en 0.52 por cada 100,000 individuos con una incidencia anual de 0.53 por millón, encontrando diferencia en el grupo de pacientes que tenían familiares de raza negra y edad avanzada. En el Reino Unido la prevalencia fue de 0.44 por cada 100,000 y la tasa anual de incidencia de 0.05 por cada 100,000. La mayoría de los casos de NMO son esporádicos aunque existen algunos casos familiares.^{7, 14, 15} El 90 % de los pacientes con NMO son mujeres, la proporción va de 2:1 hasta 10:1¹², sin embargo, esta relación fue reportada de 5:1 en series brasileñas;⁸ así como en las series de la Clínica Mayo donde variaba de acuerdo a la forma de presentación: 1:1 en la forma monofásica y 5:1 en la forma recurrente⁵. La edad promedio de inicio es 40 años, una década mayor de la edad promedio en EM⁵, aunque la NMO también se presenta en niños y ancianos. En población japonesa abarca del 20-30% de las enfermedades desmielinizantes^{9,10} en chinos de Hong Kong el 36%¹¹, y en hindús del 10 al 23%¹². En México existen pocas publicaciones respecto a la NMO. En 2008 se presentó un estudio retrospectivo describiendo las características de la NMO en México, donde, de un total de 424 casos de enfermedad desmielinizante, 34 cumplieron los criterios de la Clínica Mayo para NMO mostrando una relación EM:NMO de 11.5. En esta serie, 24 de los casos tuvieron enfermedad monofásica y 11 enfermedad recurrente¹³, sin embargo, no se determinó el anticuerpo IgG-NMO a este grupo de pacientes.

Se ha intentado explicar la causa de NMO por medio de la asociación con distintos eventos como infecciones virales o bacterianas, enfermedades autoinmunes, sin embargo, la causa aún es desconocida. Ante la presencia de enfermedades autoinmunes y un cuadro sugestivo de NMO se ha sugerido realizar la determinación de anticuerpos antiacuaporina-4 (AQP4) en etapas tempranas ya que la frecuencia de recaídas es de un 60% en el primer año ante la positividad de dichos anticuerpos, lo

cual hace de estos pacientes perfectos candidatos a terapia inmunosupresora específica encaminada a la supresión de células B o bien la producción de anticuerpos.

14

Inmunopatogénesis

La mayoría de las publicaciones aportan bases sobre la teoría del mecanismo humoral implicado en la lesión durante las enfermedades del espectro NMO. La lesión focal durante la NMO en el nervio óptico y el cordón medular incluye la inflamación, la desmielinización, necrosis, daño axonal agudo y en ocasiones cavitación. Existe una pérdida de oligodendrocitos importante en las lesiones, y en aquellas activas, el infiltrado inflamatorio se caracteriza por macrófagos con abundantes granulocitos y eosinófilos en regiones perivasculares además de células CD3⁺ y CD8⁺. Hay un depósito de inmunoglobulinas y complejos antígeno-C9 en lesiones activas, dispuestos en un patrón vasculocéntrico característico en anillo o en roseta asociadas a fibrosis perivascular y hialinización, estas últimas, tanto en lesiones activas como en inactivas. La activación del complemento, la infiltración de eosinófilos y la fibrosis vascular es mucho más pronunciada que en la EM lo que soporta la teoría humoral dentro de su patogénesis y la diferencia claramente de las características encontradas durante EM donde el patrón de depósito de complejos inmunes se encuentra en las vainas de mielina y dentro de los macrófagos (patrón II).^{17, 18}

Las acuaporinas (AQP) son la mejor ruta para el movimiento del agua a través de las membranas celulares. Hay aproximadamente 13 clases de isoformas. En el SNC se han identificado AQP1, AQP4, AQP9 y AQP11. Se ha implicado a AQP9 en la producción de energía, AQP11 en el metabolismo de los lípidos, AQP1 se localiza en los plexos coroides y tiene un papel en la formación de LCR.^{19, 20} La AQP4 es sin duda la más abundante en el SNC y está implicada en la homeóstasis del agua en el parénquima cerebral. Se encuentra localizada en los procesos de fijación de los astrocitos y subyace con los microvasos que forman los límites de la glia y la barrera hemato-encefálica por lo que es abundante en la sustancia gris del cordón medular, en el área periacueductal y periventricular.^{21, 22}

Se ha observado que los anticuerpos NMO-IgG se ligan a astrocitos donde existe AQP4 polarizada lo que aumenta la permeabilidad de la barrera endotelial y altera su función. Se piensa que podría estar también en relación con la disfunción de transportadores de glutamato. Se observó in vitro que, los NMO-IgG son citotóxicos sólo con la presencia de complemento. La diferencia de la distribución de las isoformas AQP4 podría explicar la selectividad por el SNC. Algunos otros mecanismos podrían activarse en NMO como el mediado por células T o bien los mediados por la liberación de citoquinas.^{17, 23} El anticuerpo NMO-IgG es aproximadamente 76% sensible y 94% específico para NMO clínicamente definitiva.²⁴

Curso clínico

El curso clínico de la enfermedad incluye la mielitis transversa de repetición y la NO. Finalmente la mielitis longitudinal se forma cuando los eventos de mielitis transversa han sido los suficientes como para abarcar tres o más segmentos vertebrales. Es frecuente que los pacientes tengan lesiones altas que les condicionan falla respiratoria, singultus intratable o bien náusea. Después del inicio, la enfermedad puede seguir un curso monofásico o recurrente; con periodos agudos subsecuentes de mielitis transversa, NO o ambas.⁵ Algunas características típicas de NMO son dolor ocular con pérdida de la visión y mielitis simétrica severa con paraplejía, nivel sensitivo y disfunción de esfínteres. La NO bilateral es más frecuente en la variedad monofásica y comúnmente la afección clínica en general es más grave que en la variedad recurrente.⁵ Es más frecuente la NO unilateral, siendo habitualmente grave con recuperación incompleta o nula. El dolor radicular, los espasmos tónicos paroxísticos y el signo de Lhermitte ocurre en un tercio de los casos recurrentes, pero se presenta rara vez en la variedad monofásica.^{5,16}

El 80-90% de pacientes con NMO presentan recaídas de NO o mielitis en lugar de una enfermedad monofásica. Dichas recaídas se presentan dentro del primer año posterior al diagnóstico en el 60% de los pacientes y dentro de los 3 años en el 90%. La mayoría de los pacientes muestran una discapacidad progresiva debida a la severidad y frecuencia de las recaídas. En 1999 el estimado de supervivencia a 5 años era de 68%, y todas las muertes eran debidas a falla neurogénica respiratoria^{5,16}

Diagnóstico

Se han propuesto una variedad de criterios diagnósticos para NMO. Con el advenimiento del concepto de enfermedades del espectro de NMO y la revisión de los criterios diagnósticos recientemente publicada, la importancia de la determinación de anticuerpos NMO-IgG ha cobrado importancia. Así se considera el diagnóstico de NMO cuando existen 2 de los siguientes 3 elementos: mielitis longitudinal, lesiones en Imagen por Resonancia Magnética (IRM) no compatibles con EM y anticuerpos NMO-IgG positivos. Así el involucro de lesiones en nervio óptico y médula espinal son compatibles con NMO.²⁵ En cuanto al evento de NO aislada y la positividad de anticuerpos NMO-IgG se considera una entidad particular, ya que existen estudios recientes que confirman que el pronóstico y la recurrencia de eventos suele ser mayor con la presencia de los anticuerpos, ya que puede ser la primera manifestación de NMO. Aún está en discusión si el tener anticuerpos positivos puede ser motivo de cambio en el manejo de estos pacientes.²⁶ La mielitis que hace sugestiva NMO es una lesión que abarca a más de 3 segmentos vertebrales. En cuanto a las lesiones cerebrales, ahora se sabe que son más frecuentes de lo que se creía, hasta un 60 % de los pacientes las desarrollan por lo que aproximadamente el 10% de los casos cumpliría criterios por imagen para EM. En estudios posteriores se estableció que las lesiones específicas de NMO en hipotálamo y tallo cerebral correlacionan con áreas conocidas por tener altos niveles de expresión de AQP-4^{27,28}

Tabla 1. Criterios diagnósticos propuestos para NMO (1999)

El diagnóstico requiere todos los criterios absolutos y un criterio mayor de apoyo o dos criterios de apoyo menores

Criterios Absolutos

1. NO
 2. Mielitis aguda
 3. Sin enfermedad clínica fuera del nervio óptico y médula espinal
-

Criterios Mayores de apoyo

1. IRM de encéfalo negativa al inicio de la enfermedad (normal o que no cumpla los criterios radiológicos para EM)
 2. IRM de médula espinal con señal anormal en secuencia T2 que se extiende en más de 3 segmentos vertebrales
 3. Pleocitosis en LCR ($>50 \times 10^6$ WBC/L) o $>5 \times 10^6$ neutrófilos/L
-

Criterios Menores de apoyo

1. NO bilateral
 2. NO severa con agudeza visual fija peor a 20/200 en al menos 1 ojo
 3. Debilidad severa, fija, asociada a un ataque (MRC grado 2 o menos) en 1 o más extremidades
-

LCR: líquido cefalorraquídeo, MRC: medical research Council, IRM: imagen por resonancia magnética nuclear. NO: neuritis óptica.

Neurology 1999; 53(5):1107-1114.

Tabla 2. Criterios diagnósticos revisados para NMO (2006)

NMO Definitiva

NO

Mielitis Aguda

Al menos 2 de 3 de los criterios de apoyo

- Una lesión contigua en la médula espinal que se extiende sobre ≥ 3 segmentos vertebrales
 - IRM de encéfalo inicial que no cumpla los criterios diagnósticos para EM
 - NMO-IgG seropositivo
-
-

Neurology 2006;66:1485-1489.

Tratamiento

Los eventos iniciales o recurrentes usualmente son tratados con altas dosis de metilprednisolona intravenosa, sin embargo, es frecuente encontrar recaídas resistentes a terapia con esteroides, en tal caso es útil el empleo de plasmaféresis.²⁹ El uso de azatioprina en dosis altas y en combinación con prednisona ha demostrado utilidad bajo un régimen de tratamiento de 18 meses.³¹ Se han empleado también fármacos como mitoxantrona, micofenolato de mofetil^{32, 33} pero con experiencia en solo algunos pacientes. En cambio con Rituximab existe más evidencia respecto a su utilidad.^{34, 35, 36}

Trastornos asociados

Se han asociado múltiples padecimientos con el espectro NMO: hipotiroidismo, síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, colitis ulcerativa crónica inespecífica, colangitis primaria esclerosante, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematosos generalizado y miastenia gravis. En esta última se ha mencionado en algunos estudios una relación entre la timentomía y el desarrollo de NMO^{40, 41, 42, 43, 44} Lo anterior sustenta fuertemente la teoría de que las condiciones pueden coexistir obedeciendo a cierta susceptibilidad para la autoinmunidad. El reconocimiento de este tipo de interacciones o coexistencias por parte de los médicos es crucial ya que juega un papel importante en cuanto a la toma de decisiones en función del tratamiento.^{37, 38,}

Planteamiento del problema

La NMO es una entidad grave con una mortalidad elevada. A pesar de que la edad de presentación es más alta que en EM, el grado de discapacidad generada por esta enfermedad es considerable en periodos cortos. No hay mucha información aún escrita sobre el comportamiento del espectro NMO en nuestra población. Un centro de tercer nivel de atención con alta prevalencia en enfermedades autoinmunes puede ser considerado útil para hacer análisis y estudio de esta patología.

Justificación

La discapacidad generada por NMO es importante. Muchos de los pacientes en quienes se diagnostica esta enfermedad aún están en etapas productivas de su vida y el costo generado por los gastos directos de la enfermedad e indirectos de la suspensión laboral es alto. Se ha asociado a la NMO con algunas otras enfermedades inmunológicas, aunque aún no se sabe cuál es el mecanismo específico del nexo entre las mismas. Un centro de referencia donde abundan estas entidades es una buena alternativa para el conocimiento del curso clínico. El poco estudio que existe al respecto de esta patología hace aún poco estandarizado el tratamiento, entre más se conozca al respecto, de alguna forma se puede llegar a estudios que permitan tener más evidencia respecto de la utilidad de los diferentes fármacos que se han empleado e incluso la propuesta de nuevas alternativas de manejo.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el comportamiento clínico de los pacientes diagnosticados con el espectro NMO en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)?

Hipótesis

La NMO se encuentra subdiagnosticada. Debido a la recategorización de la enfermedad y a la perspectiva nueva que se tiene de que las entidades con fundamento inmunopatogénico son cada vez más frecuentes y que probablemente puedan coexistir con la NMO.

Objetivo

Describir las características clínicas de pacientes con diagnóstico del espectro NMO en el INCMNSZ.

Objetivos específicos

- Describir los tratamientos que han recibido estos pacientes.
- Señalar los eventos agudos durante los tratamientos recibidos.
- Describir entidades concomitantes así como algunos de los anticuerpos determinados para otras enfermedades autoinmunes.

Tipo de estudio

Observacional, retrolectivo, transversal, descriptivo.

Metodología

Estrategia general: Se revisó el registro de los pacientes del INCMNSZ que tuvieran diagnóstico de NO y/o mielitis longitudinal, se tomaron en cuenta los diagnósticos previos reunidos en el departamento de Neurología y Psiquiatría en los periodos de Enero de 1996 a Julio de 2011. Se revisaron los expedientes y se categorizó a los pacientes de acuerdo al cumplimiento de los criterios diagnósticos para espectro NMO según los criterios revisados para la misma.

Individuos: Se incluyeron a todos pacientes quienes cumplieron criterios para diagnóstico del espectro NMO según los criterios revisados para dicha patología.

Análisis: Se utilizó estadística descriptiva. Se describieron las características demográficas de los pacientes por medio de razones, se describieron las características clínicas de los enfermos y su asociación con otras patologías así como qué tipos de anticuerpos y con qué frecuencia se encontraron positivos, se puntualizó el tiempo de los eventos agudos así como también el tratamiento recibido por cada paciente de manera inmediata y el tratamiento de mantenimiento a lo largo de su enfermedad. Se describió el sitio más frecuente de localización de la mielitis así como la frecuencia de lesiones medulares altas y del tallo cerebral.

Resultados

Se encontraron 12 pacientes, 10 de ellos fueron mujeres. La edad media fue de 43.2 años (rango de 22 a 64 años). La edad media al diagnóstico fue de 38.9 años (rango de 16 a 64 años); un 41.7% de los pacientes fueron diagnosticados después de los 40 años de edad. La NO fue el primer evento clínico en el 58.3% de los pacientes. El tiempo promedio entre el primer evento y el evento definitorio de NMO fue de 24.67 meses (intervalo de 1 a 82 meses). Un paciente sólo tuvo NO y otro tuvo mielitis longitudinal, sin embargo, se determinó la presencia de anticuerpos NMO-IgG siendo estos positivos, por lo que se incluyeron en la muestra.

Los anticuerpos antinucleares fueron positivos en 33.3% de los pacientes a quienes se les determinaron. No fue posible tener todos los anticuerpos de todos los pacientes incluidos ya que se trata de un estudio retrolectivo. (Tabla 3 y 4)

En la neuroimagen llama la atención que 5 pacientes (41.7%) tuvieron lesiones en el tallo cerebral en algún periodo de su evolución clínica. La localización más frecuente de la mielitis fue la torácica (46.15%).

En cuanto al tratamiento, el tiempo transcurrido entre el primer episodio y el inicio de la terapia inmunosupresora fue de 36.6 meses (rango de 1 a 90 meses).

Durante el tiempo de seguimiento (4.2 años), después del diagnóstico definitivo, 7 de los pacientes (58.3%) tuvieron por lo menos una recaída (en 41.2% más de 2).

Tabla. 3. Características clínicas y demográficas de los pacientes.

No. de paciente	Edad	Sexo	Edad de dx.	Variedad de NMO	No. de recaídas	Síndrome clínico debutante	NO bilateral o no
1	36	fem	36	Recurrente	1	NO	Unilateral: OI
2	29	fem	25	Recurrente	5	MT	Bilateral
3	22	fem	16	Recurrente	8	NO	Bilateral
4	64	masc	64	Recurrente	1	Sx. medular incompleto (hemisensitivo y piramidal)	Unilateral: OI
5	40	fem	35	Recurrente	2	NO	Unilateral: OI
6	42	fem	34	Recurrente	3	NO	Bilateral
7	50	fem	49	Monofásica		MT	Bilateral
8	62	masc	62	Recurrente	2	NO	Bilateral
9	33	fem	32	Monofásica		NO	Bilateral
10	63	fem	60	Recurrente	3	MT	Bilateral
11	38	fem	20	Recurrente	1	NO	Bilateral
12	39	fem	34	Recurrente	4	MT	Bilateral

MT= mielitis transversa, NO= neuritis óptica, cabe señalar que el termino de bilateral para NO se atribuyo a aquellos pacientes que en algún momento tuvieron NO bilateral en su evolución y no a aquéllos que estrictamente la presentaron simultáneamente.

Tabla. 4. Características clínicas de los pacientes.

No. de paciente	Toxicomanías	Tiempo entre mielitis y NO	Tiempo entre la primera manifestación y el diagnóstico
1	Tabaquismo	27 meses	27 meses
2	-	36 meses	84 meses
3	Tabaco/alcohol y marihuana	10 meses	58 meses
4	-		3 meses
5	-	5 meses	10 meses
6	-	9 meses	50 meses
7	-		23 meses
8	Tabaco/alcohol	82 meses	90 meses
9	-		29 meses
10	-	28 meses	7 meses
11	Tabaco/alcohol	1 mes	1 mes
12	-	24 meses	24 meses

La asociación que se mostró en este grupo de pacientes con alguna otra enfermedad autoinmune fue de 41.2% (5 pacientes): 2 de ellos con miastenia gravis, haciéndose notar de manera importante el desarrollo de NMO después de haberse realizado la timectomía, hecho que se presentó 9 y 7 años después del procedimiento quirúrgico respectivamente; uno de ellos padecía síndrome de Sjögren, uno con lupus eritematoso generalizado y uno más con síndrome de Sjögren y lupus eritematoso generalizado.

Tabla. 5. Anticuerpos realizados y bandas oligoclonales en LCR.

	Enf. Autoinmune	Anticuerpos Antinuclear	Anti-DNA dc	Bandas oligoclonales	Anti-NMO	Complemento	Antic-Lúpico	Anti-cardiolipinas	Anti B 2 glicoprot.
1	LEG y Sjögren	+	-	-		Normal	-		-
2	Sjögren	+	-	-		Normal	-	-	-
3		-	-	-		Normal	-	-	-
4			-	2 bandas					
5	MG	-	-	-		Normal	-	-	-
6		-	-	-			-	-	-
7		-	-	1 banda	+	Normal	-	-	-
8		-		-					
9		-	-	1 banda	+	Normal		-	-
10		-		-					
11	LEG					Normal	-		+
12	MG	+		-		C4 bajo			

Tabla. 6. Anticuerpos realizados, características del LCR, actividad por enfermedad inmunológica previamente diagnosticada en el momento de agudizaciones y otras enfermedades concomitantes.

	Anti- SS	Anti-SSB	ANCAS	Proteínas en LCR	Pleocitosis	Actividad en otro sitio	Enfermedades concomitantes
1	-	-		Elevadas	-	renal, hem y articular	Hepatitis
2	+	+	-	Elevadas	+	renal	Rinitis alérgica
3	-	-	-	Normales	-		Enfermedad ácido péptica, colecistitis litiásica
4	-	-	-	Normales	-		Esofago de Barret/bradicardia sinusal/dislipidemia mixta
5	-	-		Normales	-		
6	-	-		Normales			EAP/TDM
7	-	-	-	Normales	-		Asma
8	-	-		Normales	-		Polineuropatía axonal motora y sensitiva
9	-	-		Normales			
10	-	-		Elevadas	+		
11						renal, hem, articular	
12	-	-		Normales	-	renal, hem, articular	

hem= hematológica.

Tabla. 7. Localización de la mielitis longitudinal (por definición en todos los casos >3 cuerpos vertebrales en su longitud) y características de la IRM de encéfalo.

No. de paciente	Localización de la mielitis	Características de IRM de encéfalo
1	Torácica	Asimetría de nervios ópticos, resto características normales.
2	Torácica	Imágenes hiperintensas en cuerpo calloso, sustancia blanca periventricular, subcortical, sin reforzamiento en pedúnculos cerebrales.
3	Torácica	Hiperintensidad en región bulbo-medular con realce a la administración de gadolinio.
4	Cervical	Leucopatía inespecífica del adulto bilateral, no simétrica, subcortical y profunda.
5	Cervical	Leucopatía subcortical puntiforme.
6	Torácica	Lesión hiperintensa en porción caudal del hemisferio cerebeloso derecho, lesiones en el cuerpo calloso y corona radiada sin realce, lesiones leucopáticas bilaterales profundas, tendientes a la simetría, no periventriculares.
7	Torácica	Lesiones difusas en pedúnculo cerebral izquierdo con ligero reforzamiento con gadolinio.
8	Torácica	Lesión hiperintensa difusa en T2 que va desde el bulbo raquídeo hasta T1 con reforzamiento importante.
9		Asimetría de nervios ópticos.
10	Cervical	Asimetría de nervios ópticos.
11	Cervical	Leucopatía subcortical, asimetría de nervios ópticos.
12	Cervical	Realce anómalo y asimetría de nervios ópticos.

En cuanto a la descripción del tratamiento empleado en los pacientes (Fig. 1):

El primer paciente tuvo 2 agudizaciones (en el 2009 y en el 2011) durante las cuales recibió bolos con metilprednisolona con una mejoría parcial, durante su evolución no recibió ninguna otra terapia inmunomoduladora. El segundo paciente tuvo 5 agudizaciones (inicio en el 2004), recibió bolos de esteroide en 4 de ellas con mejoría notoria al inicio y disminución progresiva de la eficacia, recibió azatioprina (en el 2008) y 3 bolos de ciclofosfamida con mejoría parcial. El tercer paciente tuvo 4 eventos agudos, tratados con esteroide con mejoría incompleta, por lo que recibió azatioprina como inmunomodulador a dosis de 25 mg/día. Del cuarto paciente sólo se tiene registro que inició inmunomodulación con azatioprina desde mayo del 2011. El quinto paciente tuvo 3 agudizaciones, tratadas con metilprednisolona con mejoría notable e inició con azatioprina en diciembre del 2006. El sexto paciente tuvo 4 agudizaciones, las primeras 2 no fueron tratadas y en las últimas 2 recibió bolos con metilprednisolona y manejo con azatioprina en abril del 2007. El séptimo paciente tuvo sólo un evento agudo en el 2008, el cual no fue tratado, tuvo anticuerpos NMO-IgG positivos e inició tratamiento con azatioprina en el 2010. El octavo paciente tuvo 3 eventos agudos, manejados con metilprednisolon con respuesta en los últimos 2 episodios, inició con azatioprina a razón de 100 mg/día desde abril del 2011 y recibió un bolo de ciclofosfamida, sin evaluación de la evolución con el uso de este último fármaco. El noveno paciente tuvo 4 eventos agudos, tratados con esteroide con mejoría notable, inició azatioprina como inmunomodulador en julio del 2011. El décimo paciente tuvo 4 eventos agudos, tratados con esteroide con muy notable mejoría, también recibió azatioprina a partir de febrero del 2008. El penúltimo paciente tuvo 2 eventos agudos, durante el último recibió esteroide, agregándose azatioprina desde el año 2000 y desde ese momento bolos mensuales de ciclofosfamida por 20 ciclos. El último paciente tuvo 5 eventos agudos, recibió tratamiento en los 4 últimos con esteroide sin mejoría; en septiembre del 2007 inició azatioprina.

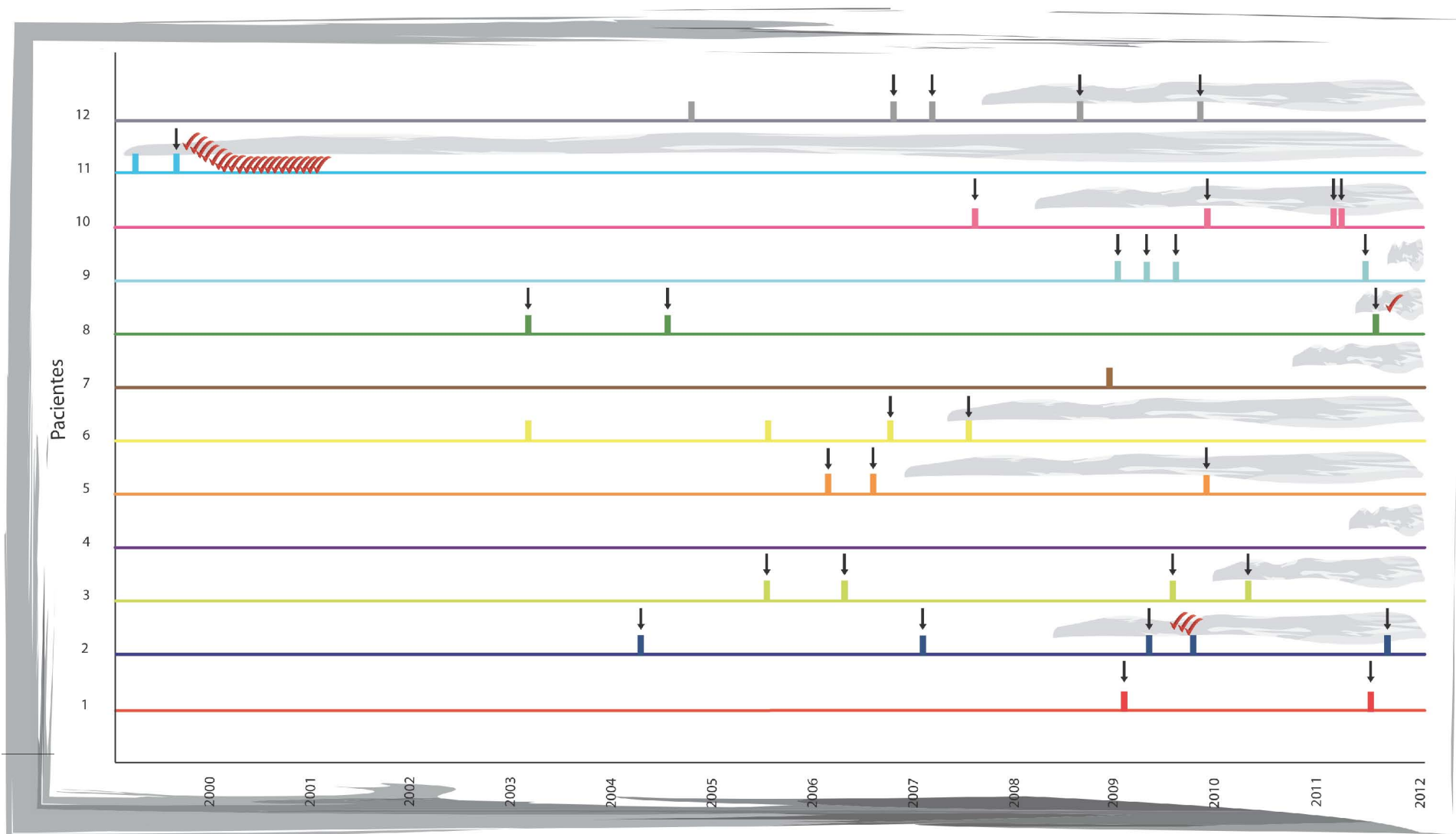


Fig. 1. Seguimiento de los pacientes, en barras cada uno de los eventos agudos, flechas aplicación en bolo de metilprednisolona. En sombra el tiempo que el paciente recibió azatioprina. Y el señalamiento en rojo es cada aplicación de ciclofosamida en bolo.

Discusión

El comportamiento clínico y las características descriptivas de la totalidad de eventos que rodean al espectro NMO en nuestra población aún no están totalmente definidos. Particularmente el INCMNSZ es un hospital de tercer nivel y un centro de referencia de enfermedades autoinmunes, lo cual implica ciertos sesgos de selección, pero también permite el estudio de enfermedades inmunológicas que se han ido involucrando con el espectro NMO y que en algunos otros hospitales por lo común no son vistas; esto mismo probablemente sea la explicación de la diferencia de esta pequeña población de pacientes en referencia a las anteriormente reportadas en cuanto a la asociación con enfermedades inmunológicas concomitantes y una relación considerablemente alta con algunos otros anticuerpos realizados para otras enfermedades inmunes, lo que soporta una vez más la teoría de su existencia concomitante o bien el entrecruzamiento de mediadores de inmunidad que aún requieren de más estudio.

El género femenino fue el más frecuente. El tiempo de presentación de un segundo evento hacía definitivo el diagnóstico de NMO en alrededor de un año, esto quizá requiera de un estudio de cohorte donde se pueda seguir por un periodo más largo a aquellos pacientes quienes sólo han debutado con un evento o bien realizar la determinación de anticuerpos NMO-IgG con lo que se podría estimar de manera más objetiva el riesgo de recurrencia.

En cuanto al porcentaje de pacientes con recaídas fue acorde con lo reportado en otras series. A pesar de que el deterioro de los pacientes seguidos en este grupo fue considerable en un corto periodo, vale la pena realizar una cuantificación de escalas funcionales en una población seguida de manera prospectiva, ya que permite estimar, de manera objetiva, en base a puntajes, cual es el porcentaje promedio de pérdida de la función por cada evento o bien en unidad de tiempo.

Llama la atención la presentación de lesiones en médula espinal alta y en tallo cerebral como un hallazgo frecuente, lo cual concuerda con reportes previos donde se menciona la insuficiencia respiratoria como causa de muerte seguramente mediada por lesiones en este nivel.

En cuanto al tiempo transcurrido entre el primer evento y el diagnóstico, aún parece ser amplio, ello debido a que el concepto sobre esta entidad ha cambiado solo recientemente y a la versatilidad de la presentación de los cuadros compatibles con el espectro NMO. Antes se pensaba que el diagnóstico era exclusivo de eventos de mielitis concomitante con NO, ahora sabemos que el diagnóstico se ha inclinado en gran medida a la determinación de los anticuerpos NMO-IgG y ha dado lugar importante a la relación que puede existir entre algunas otras entidades y la NMO, no catalogándolas como entidades independientes sino asociadas. Por lo anterior, es esperable que la frecuencia del espectro NMO en nuestro Instituto irá en aumento porque los pacientes cuyas manifestaciones clínicas se catalogaron como parte de otras entidades que afectaban al SNC -principalmente el síndrome de Sjögren- y que ahora con estos nuevos criterios diagnósticos forman parte del espectro NMO.

En cuanto a la relación que guarda la miastenia gravis y el espectro NMO aún no se sabe mucho al respecto, pero se piensa que comparten en algún momento mecanismos de inmunopatogénesis. El desarrollo de NMO después de la timentomía ya ha sido descrito en varias ocasiones, con un tiempo variable después del evento quirúrgico. Se ha descrito que el 12.5% de los pacientes desarrollan alguna enfermedad autoinmune después de la timentomía, en especial en quienes tienen un aumento de IgM, anticuerpos anticardiolipina, antiDNA, antinucleares, en comparación a pacientes quienes padecen miastenia gravis y no se sometieron a cirugía. La mayoría de los estudios histopatológicos de estos pacientes son reportados como hiperplasia tímica más que como timoma.

Conclusiones

Se observó en este grupo de pacientes una frecuencia alta de asociación con algunas otras entidades de carácter autoinmune. Las lesiones en tallo cerebral parecen ser una disposición sumamente frecuente en este grupo de pacientes. La presentación del espectro NMO después de la timentomía en pacientes con miastenia gravis es un hallazgo que requiere de más estudio.

Referencias bibliográficas:

1. Wingerchuk D, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805-815.
2. De Seze J. Neuromyelitis Optica. *Arch Neurol* 2003(60):1336-1338.
3. Galetta S L, Bennett J. Neuromyelitis Optica Is a Variant of Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2007 (64):901-903.
4. Sudhakar Reddy Kalluri, Zsolt Illes, Rajneesh Srivastava, et al. Quantification and Functional Characterization of Antibodies to Native Aquaporin 4 in Neuromyelitis Optica. *Arch Neurol* 2010;67(10):1201-1208.
5. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien P, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53(5):1107-1114.
6. Cabre P, Hoinzlef O, Merle H, et al. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology* 2001;56:507-514.
7. Wingerchuk D. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Continuum Lifelong Learning Neuro* 2010;16(5):105-121.
8. Papais-Alverenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, et al. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:429-435.
9. Fukazawa T, Yamasaki K, Ito H, et al. Both the HLA-DPB1 and -DRB1 alleles correlate with risk for multiple sclerosis in Japanese: clinical phenotypes and gender as important factors. *Tissue Antigens* 2000;55:199-205.
10. Kira Jun-ichi. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurology* 2003;2:117-127.
11. Lau kk, Wong LKS, Li LSW, et al. Epidemiological study of multiple sclerosis in Hong Kong Chinese: questionnaire survey. *HKMJ* 2002;8(2):77-80.
12. Gangopadhyay G, Das SK, Sarda P, et al. Clinical profile of multiple sclerosis in Bengal. *Neurol India* 1999;47:18-21.
13. Flores-Rivera J, Kurtzke J, Alatraste Booth V, Corona T. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis óptica) in Mexico. *J Neurol* 2008;255:710-715.
14. Braley T, Mikol DD. Neuromyelitis Optica in a Mother and Daughter. *Arch Neurol* 2007;64(8):1189-1192.
15. Fogdell-Hahn a, Ligers A, Gronning M, et al. Multiple sclerosis: a modifying influence of HLA class I genes in an HLA class II associated autoimmune disease. *Tissue Antigens* 2000;55 140-148.

16. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003;60:848-53.
17. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002;125(Pt 7):1450-1461.
18. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-717.
19. Yakata K, Hiroaki KY, Ishibashi K, et al. Aquaporin-11 containing a divergent NPA motif has normal water channel activity. *Biochimica et Biophysica Acta* 2007;3:688-693.
20. Jung JS, Preston GM, Smith BL, et al. Molecular Structure of the water channel through aquaporin CHIP. The Horuglass Model. *The Journal of Biological Chemistry* 1994;269(20):14648-14654.
21. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, et al. Specialized Membrane Domains for Water Transport in Glial Cells: High-Resolution Immunogold Cytochemistry of Aquaporin-4 in Rat Brain. *The Journal of Neuroscience* 1997;17(1):171-180.
22. Vanero JL, Vizuete ML, Machado A, et al. Aquaporins in the central nervous system. *Prog Neurobiol* 2001;63:321-336.
23. Pittock SJ, Weinschenker BG, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis Optica Brain Lesions Localized at Sites of High Aquaporin 4 Expression. *Arch Neurol* 2006;63:964-968.
24. Asgari N, Owens T, Frokiaer J, et al. Neuromyelitis optica (NMO) – an autoimmune disease of the central nervous system (CNS). *Acta Neurol Scand* 2011;123:369-384.
25. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
26. Galetta SL, Cornblath WT. Should Most Patients With Optic Neuritis be Tested for Neuromyelitis Optica Antibodies and Should This Affect Their Treatment? *J Neuro-Ophthalmol* 2010;30:376-379.
27. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al. Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica. *Arch Neurol* 2006;63:390-396.
28. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:382-387.
29. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis* 2007;13:128-132.
30. Bonnan M, Valentino R, Olindo S, et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis* 2009;15:487-492.
31. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998;51:1219-1220.

- 32.** Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic's disease). *Arch Neurol* 2006;63:957-963.
- 33.** Falcini F, Trapani S, Ricci L, Resti M, Simonini G, Martino M. Sustained improvement of a girl affected with Devic's disease over 2 years of mycophenolate mofetil treatment. *Rheumatology* 2006;45:913-915.
- 34.** Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* 2011;76:1310-1315.
- 35.** Jacob A, Weinschenker B G, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox R, Wingerchuk DM, et al. Treatment of Neuromyelitis Optica With Rituximab Retrospective Analysis of 25 Patients: *Arch Neurol* 2008 (65 #11).
- 36.** Cree BAC, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;64:1270-1272.
- 37.** Min JH, Kim HJ, Kim BJ, et al. Brain abnormalities in Sjögren syndrome with recurrent CNS manifestations: association with neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis* 2009;15:1069-1076.
- 38.** Kim SM, Waters P, Vincent A, et al. Sjögren's syndrome myelopathy: spinal cord involvement in Sjögren's syndrome might be a manifestation of neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis* 2009;15:1062-1068.
- 39.** Wingerchuk DM, Weinschenker BG, The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Multiple Sclerosis* 2012;18(1):5-10.
- 40.** Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M, et al. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 2012;78:1601-1607.
- 41.** Kister I, Gulati S, Boz C, et al. Neuromyelitis Optica in Patients With Myasthenia Gravis Who Underwent Thymectomy. *Arch Neurol* 2006.63:851-856.
- 42.** Mckeon A, Lennon VA, Jacob A, et al. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve* 2009;39:87-90.
- 43.** Vaknin-Dembinsky A, Abramsky O, Petrou P, et al. Myasthenia Gravis- Associated Neuromyelitis Optica-like Disease. *Arch Neurol* 2011;68(12):1557-1561.
- 44.** Ogaki K, Hirayama T, Chijiwa K, et al. Anti-aquaporin-4 antibody-positive definite neuromyelitis optica in patient with thymectomy for myasthenia gravis. *The Neurologist* 2012;18:76-79.