



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA  
MANUEL VELASCO SUAREZ**

**DIFERENCIAS ENTRE NEURITIS ÓPTICAS ATÍPICAS AQP4 SEROPOSITIVAS Y  
SERONEGATIVAS  
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA DEL 2017-2019**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA  
EN OFTALMOLOGÍA NEUROLÓGICA**

**PRESENTA**

**JULIO ALEJANDRO RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ**

**TUTOR DE TESIS**

**THAMAR GÓMEZ VILLEGAS**



Ciudad de México, julio 2019



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.



---

**DR. PABLO LEÓN ORTIZ**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIENCIAS  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. IRENE GONZÁLEZ OLOVICH**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OFTALMOLOGÍA NEUROLÓGICA**

---

**DRA. THAMAR GÓMEZ VILLEGAS**  
**TUTOR DE TESIS**

## RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA:

Identificación y comparación de las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con diagnóstico de neuritis óptica atípica AQP4-IgG seronegativas atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, mediante revisión de los expedientes de pacientes evaluados entre 2017 y 2019.

## 1) ANTECEDENTES

### Definiciones y tipos

Neuritis óptica (NO) es un término general para una neuropatía óptica que resulta de una etiología idiopática, inflamatoria, infecciosa o desmielinizante. De acuerdo a los hallazgos en la exploración física, puede clasificarse en dos tipos. Si el nervio óptico está inflamado en la oftalmoscopia, entonces se usa el término papilitis o neuritis óptica anterior. Si el nervio óptico es normal en la oftalmoscopia, entonces se llama neuritis óptica retrobulbar.<sup>1</sup>

Desde una perspectiva clínica, la neuritis óptica se divide tradicionalmente en formas típicas y atípicas. La neuritis óptica típica es retrobulbar, puede estar asociada con la esclerosis múltiple (EM) y los pacientes tienen buenos resultados visuales a largo plazo con o sin tratamiento. La neuritis óptica atípica es común en neuromielitis óptica (NMO), pero puede coexistir con muchas enfermedades autoinmunes o con anticuerpos en ausencia de autoinmunidad evidente.<sup>2</sup>

La neuritis óptica típica es un trastorno visual agudo y grave, generalmente afecta a individuos jóvenes. Es causada por una reacción autoinmune dirigida contra el nervio óptico. Puede ser la primera manifestación de esclerosis múltiple. Se usa cada vez más en ensayos clínicos como modelo para las recaídas de esclerosis múltiple, debido a que la función visual es relativamente fácil de medir y a que se considera que el nervio óptico puede reflejar la situación del cerebro.<sup>3</sup>

En un estudio reciente, la neuritis óptica representó el 43% de los casos de síndromes neurológicos aislados clínicamente que se consideran precursores potenciales de la esclerosis múltiple.

La asociación de pérdida aguda o subaguda de la visión en uno o ambos ojos causada por una neuropatía óptica precedida o seguida por una mielopatía transversal o ascendente se conoce como neuromielitis óptica (NMO-enfermedad de Devic).<sup>1</sup>

### Características clínicas

Los pacientes con neuritis óptica idiopática o desmielinizante por lo general presentan un cuadro clínico "típico". El cuadro clínico típico consiste en: la pérdida aguda de la visión generalmente unilateral, afectando la agudeza visual (pérdida visual variable desde 20/20 a no percepción de luz) o el campo visual (defectos del campo visual del nervio óptico variable). El ojo que se encuentra con la alteración visual presenta un defecto pupilar aferente relativo (RAPD). Se asocia dolor periorbitario (90%), especialmente con movimientos oculares. La apariencia del nervio óptico es normal (65%) o con edema (35%). Afecta a pacientes predominantemente

menores de 40 años, pero puede ocurrir a cualquier edad. La recuperación de la visión en la mayoría de los pacientes a lo normal o casi normal es otra característica.

1

Cuanto menos se cumplan estos criterios, mayor será la probabilidad de que el paciente sufra una forma atípica de neuritis óptica u otra enfermedad. Incluso en casos atípicos de neuritis óptica la esclerosis múltiple suele ser la causa subyacente. A la inversa, la neuritis óptica típica a veces también tiene causas inusuales distintas de la esclerosis múltiple.<sup>3</sup>

Diferencias clínicas de la neuritis óptica	
Típica	Atípica
Unilateral	Bilateral
Baja visual o campo visual (20/20 – Percepción de luz)	Baja visual o de campo visual severa hasta no percepción de luz
Defecto pupilar aferente	Puede no haber DPA*
Dolor periocular o con los movimientos oculares	Indolora
Edad de 15 - 40 años	Cualquier edad
Femenino	Ambos sexos
Recuperación de la visión	No recupera visión

\* Defecto pupilar aferente.

El paciente con NO aguda requiere un examen neurooftalmológico detallado que evalúe cuidadosamente la presencia de enfermedades oftalmológicas, neurológicas y sistémicas. El examen neurooftalmológico debe ir seguido de una serie de estudios paraclínicos, solicitados con base a los hallazgos de la historia clínica y el examen neurooftalmológico, éstos incluyen el campo visual cinético, la tomografía de coherencia óptica (OCT), las serologías infecciosas y autoinmunes, la IRM y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR).<sup>4</sup>

La campimetría cinética es un estudio para valorar el tamaño y forma del campo visual en los pacientes con alteración de la visión relacionado a neuritis óptica. Por lo tanto, el realizarlo como parte de abordaje en este padecimiento es fundamental.

El análisis inicial de los campos visuales mostró que el patrón más común fue el defecto de campo visual difuso (48%), seguido de los defectos altitudinales y arcuatos (20%) y por último los defectos centrales/cecocentrales (8%). Estos resultados se deben a que los pacientes se analizaban con campimetría estática. Después empezaron a tener los resultados con campimetría cinética los cuales reportaban escotomas centrales, representando una depresión de la sensibilidad dentro de los 30 grados centrales. Entonces el defecto de campo visual difuso en la campimetría estática se corresponde con el defecto central o cecocentral en la

campimetría cinética.<sup>1</sup> No hay información sobre el patrón de campo visual en neuritis ópticas atípicas, por lo tanto la valoración de los patrones en los pacientes evaluados será de utilidad en los reportes.

En un estudio, la tasa de conversión combinada a EM o NMO fue de 27% a 5 años y 42% a 10 años en pacientes que sufren neuritis óptica. Se ha demostrado que aproximadamente del 20% al 25% de los pacientes con neuropatía óptica desmielinizante recurrente se convierten a NMO en 5 años, con una tasa más alta (50%) en el grupo NMO-IgG seropositivo que en el grupo seronegativo (10%). Es decir, los numerosos términos propuestos para definir formas de lesión recurrente de desmielinización del nervio óptico son simples descriptores clínicos y no explican la fisiopatología de las condiciones que deben representar. Muchos de estos subtipos de neuritis óptica recurrente se incluyen en la amplia categoría de neuropatías ópticas que responden a los esteroides, que con el tiempo se pueden relacionar con otras enfermedades sistémicas.<sup>5</sup>

Los tipos atípicos más raros de neuritis óptica también incluyen neuritis óptica en el contexto de enfermedades autoinmunes distintas a la esclerosis múltiple, como la sarcoidosis, el lupus eritematoso sistémico (LES) y la granulomatosis con poliangeítis (anteriormente conocida como Granulomatosis de Wegener). Se ha observado que estas enfermedades confieren un peor pronóstico para la agudeza visual que la esclerosis múltiple, probablemente porque también se asocian a isquemia del nervio óptico.

La neuritis óptica también puede ser de etiología infecciosa, la cual es poco frecuente. En este contexto, la afectación del nervio óptico puede ocurrir en presencia de neurorretinitis, que se caracteriza por pérdida de la visión, inflamación del disco óptico y maculopatía exudativa (comúnmente denominada "estrella macular").<sup>7</sup> A pesar de la lista cada vez mayor de afecciones infecciosas, neoplásicas e inflamatorias relacionadas con neurorretinitis, aproximadamente el 50% de los casos son idiopáticos. Un estudio completo que incluye imágenes craneales, punción lumbar y evaluación serológica en pacientes con neurorretinitis aguda a menudo es necesario porque los tratamientos se dirigen hacia el mecanismo subyacente o patógeno. El abordaje involucra pruebas específicas para posibles fuentes de infección, como sífilis, enfermedad de Lyme, histoplasmosis, brucelosis, clamidia, VIH, herpes, virus del Oeste del Nilo, toxoplasmosis, virus de Epstein-Barr, hepatitis viral B y C, tuberculosis, etc.<sup>5</sup> La neurosífilis causa neuritis óptica, neurorretinitis y papiledema bilateral con empeoramiento moderado de la agudeza visual y un pronóstico más favorable (el diagnóstico de "perineuritis óptica sifilítica" se restringe a pacientes sifilíticos con una inflamación de las vainas del nervio óptico que preserva los axones ópticos y da como resultado inflamación del nervio óptico en ausencia de aumento de la presión del LCR, disfunción de las fibras nerviosas y la discapacidad visual secundaria a sífilis<sup>6</sup>).<sup>1</sup>

La neuritis óptica también puede ser postinfecciosa, aislada, se presenta posterior a varias infecciones o aplicación de vacunas. La afección más severa posterior a una infección da encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM). En estos casos, la NO

puede pasar a segundo término o desapercibida dada la gravedad de déficit neurológico severo y alteración de la conciencia.<sup>7</sup>

El diagnóstico de formas aisladas de neuritis ópticas crea desafíos diagnósticos aún mayores que la mielitis transversa (MT) cuando se diferencian entre las condiciones inflamatorias porque las características de NMO-NO son menos distintas que la MT de otras causas. Esto se vuelve aún más relevante en áreas del mundo donde la esclerosis múltiple no es común porque, en contraste, la NMO es una enfermedad mundial.<sup>8</sup>

Aunque el NO se limita con frecuencia a un solo episodio, del 3% al 5% de los pacientes experimentan episodios recurrentes (que afectan a un ojo o ambos ojos de forma secuencial o simultánea) con un análisis negativo para EM, NMO u otras causas.<sup>9</sup>

Si bien, antes se pensaba que la neuromielitis óptica (NMO) estaba estrechamente relacionada con la esclerosis múltiple, recientemente se demostró que representa una entidad clínica y fisiopatológica distinta. Hace una década, Desmond Kidd et al. describió la neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica (CRION) y Vanda Lennon et al. descubrió un auto-anticuerpo específico (NMO-IgG) para NMO. El reconocimiento de estas dos entidades fue relevante para el manejo del paciente, principalmente en la preservación de su visión, porque a diferencia de la EM, en la NMO existe un riesgo considerable de ceguera. Los pacientes con neuritis óptica que eran seropositivos para NMO-IgG tenían un mayor riesgo de recaída espontánea posterior y conversión a NMO. Investigaciones subsecuentes descartaron la hipótesis de que CRION fuese parte del espectro de enfermedad de NMO. Un estudio prospectivo demostró que el 95% de los pacientes con CRION eran seronegativos para NMO-IgG. Estos hallazgos son consistentes con un estudio multicéntrico en el que el 94% de los pacientes con NO son casos seronegativos para NMO-IgG. Asimismo, otro estudio multicéntrico encontró que la mayoría de los casos con inicio bilateral de neuritis óptica son seronegativos NMO-IgG.<sup>10</sup>

En un estudio descriptivo realizado en nuestra institución en el 2009 por Escanio-Cortés, se evaluaron 274 casos de neuritis óptica. Se encontró que 114 pacientes (41.6 %) no referían síntomas sistémicos de importancia al momento de su atención y sólo 15 pacientes contaban con el diagnóstico (en la evaluación inicial) de alguna enfermedad desmielinizante (11 con diagnóstico de esclerosis múltiple y 4 con enfermedad de Devic). En relación a la etiología, la causa más frecuente fue la idiopática (37.2%), seguido por esclerosis múltiple (14.6%) y las causas infecciosas (13.9% de los casos).<sup>12</sup>

#### Anticuerpos contra AQP-4

Las acuaporinas constituyen una familia de canales que regulan el transporte de agua en muchos órganos, como el sistema nervioso, los ojos, los riñones, el tracto gastrointestinal, las glándulas secretoras, el oído interno y los músculos. Aquaporina-4 (AQP4), una proteína integral de los astrocitos y células endoteliales

en el sistema nervioso, de las células de Müller en la retina, de las células de Hensen y del surco interno en el oído. En el cerebro de los mamíferos, las acuaporinas se concentran en la barrera hematoencefálica, ancladas en la membrana del proceso del pie astrocítico por el complejo distroglicano. Esta proteína es el principal objetivo en la patogénesis de la NMO. Los estudios inmunopatológicos han demostrado que la inmunorreactividad AQP4 se localiza en un patrón de roseta y roseta perivascular, que coincide con el patrón de IgG y la deposición de componentes del complemento activado en lesiones NMO. Los cambios en la región perivascular con la infiltración de macrófagos, el complemento y la deposición de inmunoglobulinas, y la hialinización vascular sugieren que el espacio perivascular es el sitio objetivo principal del proceso inflamatorio NMO. La unión selectiva de las IgG a la acuaporina-4 regula a la baja la expresión de la superficie de AQP4, causando el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en NMO.<sup>11</sup>

La identificación de anticuerpos contra la acuaporina-4 sobre-expresados en los nervios ópticos, el tronco encefálico y la médula espinal, así como la demostración de que estos anticuerpos son patógenos, facilitó la diferenciación entre la patogénesis de la Esclerosis múltiple y la Neuromielitis óptica. Dado que la NMO conlleva una morbilidad significativa y, en ocasiones, mortalidad, un diagnóstico rápido y preciso seguido de un rápido inicio del tratamiento de las exacerbaciones agudas y la prevención de nuevas recaídas es crítica.<sup>12</sup>

La consideración de un diagnóstico potencial de un trastorno del espectro NMO comienza con un paciente que presenta un síndrome clínico sugestivo. Las características clínicas centrales de los trastornos del espectro NMO incluyen neuritis óptica, mielitis aguda, síndrome de área de postrema, síndrome del tronco encefálico agudo, narcolepsia sintomática o síndrome clínico diencefálico agudo y síndrome cerebral sintomático.<sup>12</sup>

Los criterios diagnósticos estratifican a los pacientes con sospecha de trastornos del espectro NMO por estado de AQP4-IgG: "trastorno del espectro NMO con AQP4-IgG", "trastorno del espectro NMO sin AQP4-IgG" o "trastorno del espectro NMO con estado desconocido de AQP4-IgG". Esto permite que todos los pacientes que presentan síndromes clínicos típicos del trastorno del espectro NMO estén dentro del trastorno del espectro NMO, con una simple modificación del diagnóstico en el futuro, si se demuestra más adelante que el paciente tiene AQP4-IgG positiva. También permite una modificación simple en el caso de que los biomarcadores futuros resulten clínicamente útiles en pacientes que son negativos para la AQP4-IgG.<sup>5</sup>

Los pacientes que son positivos para AQP4-IgG deben tener al menos una característica clínica fundamental para un diagnóstico de trastorno del espectro NMO. El único requisito adicional es la exclusión de diagnósticos alternativos.

Los criterios diagnósticos son más estrictos para los pacientes que son negativos para la AQP4-IgG o con estado desconocido de la AQP4-IgG. Estos pacientes deben tener al menos dos características clínicas básicas y cumplir con los siguientes requisitos para un diagnóstico de trastorno del espectro NMO: (1) al menos una característica clínica principal debe ser neuritis óptica, mielitis aguda con

mielitis transversa extensa longitudinal (LETM) o área de síndrome postrema; (2) difusión en el espacio (dos o más características clínicas básicas diferentes); (3) cumplimiento de requisitos de RM adicionales, según corresponda. Los requisitos de MRI reflejan las características típicas de RM para los trastornos del espectro NMO específicos del sitio involucrado. Para la neuritis óptica, la RM cerebral debe ser normal / inespecífica o mostrar una hiperintensidad de T2 o una lesión que refuerza con gadolinio que se extiende por la mitad de la longitud del nervio óptico o que afecte al quiasma. Para la mielitis aguda, la imagen de la médula espinal debe demostrar una lesión intramedular que se extiende sobre al menos tres segmentos contiguos. En pacientes con una historia previa compatible con mielitis aguda, esto puede ser sustituido por una atrofia focal del cordón que se extiende sobre al menos tres segmentos contiguos. Un síndrome del área de postrema requiere lesiones típicas de la médula dorsal / del área postrema, y un síndrome del tronco encefálico agudo requiere lesiones asociadas del tronco encefálico periependimales. Es de destacar que las dos características clínicas básicas requeridas pueden estar separadas por cualquier período de tiempo o pueden ocurrir dentro de un único episodio clínico.<sup>12</sup>

La RM de las órbitas y el cerebro puede proporcionar información valiosa de diagnóstico y pronóstico. Se ha informado que la distribución y la aparición de lesiones inflamatorias en la RM orbital muestran diferencias significativas entre la neuritis óptica asociada con los trastornos del espectro óptico de la neuromielitis óptica por AQP4-IgG (NMOSD-NO), la encefalomyelitis MOG-IgG (MOG-NO) y la seronegativa EM-NO. La afectación bilateral es más frecuente en NMOSD-NO y MOG-NO que en EM-NO, y las lesiones quiasmáticas y del tracto óptico son más frecuentes en NMOSD-NO. La mejora perineural es notable en MOG-NO. Aunque las lesiones longitudinalmente extensas son frecuentes tanto en NMOSD-NO como en MOG-NO, el nervio óptico retrobulbar está predominantemente involucrado en MOG-NO, mientras que el nervio óptico intracraneal está involucrado principalmente en NMOSD-NO. En contraste con EM-NO y MOG-NO, la longitud de la lesión del nervio óptico se correlaciona con el resultado visual en NMOSD-NO.<sup>4</sup>

La presencia y el patrón de las lesiones de RM cerebral también pueden proporcionar pistas diagnósticas valiosas. Un patrón único de realce radial perivascular lineal, que se extiende hacia afuera desde los ventrículos, se observa en la RM de gadolinio poscontraste en muchos pacientes con NO asociada con autoanticuerpos de proteína ácida fibrilar glial (GFAP-NO).

La serología autoinmune y el análisis de LCR pueden proporcionar pistas importantes para enfocar el diagnóstico diferencial. Los autoanticuerpos coexistentes son más comunes en pacientes con NMOSD-NO y MOG-NO que en pacientes con EM-NO. En pacientes con GFAP-NO, se identifican autoanticuerpos neurales en suero y LCR en aproximadamente el 40% de los pacientes, siendo los anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato y la descarboxilasa 65 del ácido glutámico. En el LCR, se observa pleocitosis significativa con mayor frecuencia en pacientes con MOG-NO que en pacientes con NMOSD-NO, y ambos trastornos muestran un número significativo de células polimorfonucleares. Las bandas oligoclonales y la síntesis intratecal de IgG son raras en MOG-NO y

NMOSD-NO. La pleocitosis del LCR se observa con frecuencia en pacientes con autoinmunidad GFAP, y la presencia de autoanticuerpos GFAP puede restringirse al líquido cefalorraquídeo.<sup>4</sup>

Un estudio argentino retrospectivo mostró una proporción sorprendentemente alta (40%) de AQP4-IgG seropositiva en pacientes con un primer episodio aislado de NO típico. Los pacientes con NO atípico (inflamación simultánea bilateral o secuencial rápida, unilateral indolora o severa del disco óptico) fueron positivos a AQP4-IgG en 40.9%. En ambos grupos, la prueba AQP4-IgG se obtuvo en el momento del evento centinela de NO. Dos estudios anteriores mostraron tasas más bajas de AQP-IgG en episodios aislados de NO. El primer estudio comparó la prevalencia de AQP4-IgG entre pacientes con NMO (pacientes que cumplían criterios clínicos y de imagen revisados para NMO), EM-NO (neuritis óptica en pacientes que cumplen con los criterios clínicos y de imagen para EM), neuritis óptica inflamatoria recurrente crónica (CRION), neuritis óptica aislada recurrente y neuritis óptica aislada única (SION); encontró que AQP4-IgG estaba presente en el 5% de pacientes en el momento de SION. Los pacientes con SION tenían NO unilateral o bilateral pero no evidencia de EM. Ninguno de los pacientes con EM-NO tuvo un AQP4-IgG positivo. De manera similar, en el segundo estudio, el AQP4-IgG se encontró en el 5,8% de los pacientes con neuritis óptica monosintomática aguda (AMON), pero fue negativo en el 100% de los pacientes con EM. Con un historial de ON y controles saludables, de los pacientes con AMON positivos para AQP4-IgG, el 50% cumplió con los criterios revisados para NMO (NO y mielitis aguda) en el seguimiento, mientras que ninguno de los pacientes con AMON seronegativos cumplió con los criterios de NMO en el seguimiento. Aunque la prevalencia de AQP4-IgG fue relativamente bajo en los pacientes con AMON en este estudio, su presencia predijo una alta tasa de conversión al fenotipo NMO clásico.<sup>13</sup>

Similar a otras enfermedades neurológicas autoinmunes como la miastenia gravis, existe un subconjunto de pacientes que son seronegativos. Hay indicios de que los pacientes seropositivos y seronegativos pueden diferir con respecto a la presentación clínica o el pronóstico. Sin embargo, como la AQP4-IgG se descubrió hace unos pocos años, muchos estudios previos que investigaron las características clínicas y paraclínicas asociadas con la mielitis y la neuritis óptica en pacientes con NMOSD tampoco determinaron la AQP4-IgG en absoluto, o no estratificó a los pacientes según su estado serológico AQP4-IgG, o se basó en un número relativamente pequeño de pacientes.<sup>14</sup>

### Anticuerpos contra MOG

Los anticuerpos contra la glicoproteína de oligodendrocito de mielina de longitud completa (MOG-IgG) detectados por células se han implicado recientemente en la patogénesis de la desmielinización del sistema nervioso central. La mayoría de los pacientes adultos con MOG-IgG positivos se presentan con neuritis óptica, mielitis o encefalitis del tronco encefálico, aunque también pueden aparecer lesiones cerebrales supratentoriales y convulsiones epilépticas.<sup>15</sup>

La identificación de MOG-IgG mediante ensayos basados en células (CBA) tanto en niños como en pacientes adultos con varios síndromes desmielinizantes ha llevado al reconocimiento de una nueva entidad de enfermedad que ahora se conoce como enfermedad asociada a anticuerpo MOG o encefalomiелitis MOG.<sup>16</sup>

Muchos pacientes con una sospecha de fenotipo NMOSD tendrán pruebas negativas para el anticuerpo AQP4. Estudios recientes han demostrado que hasta el 20% de estos pacientes darán positivo para el anticuerpo MOG. Estos anticuerpos se identifican fácilmente en un ensayo basado en células con una alta sensibilidad y especificidad. Las características de la neuritis óptica relacionada con anti-MOG aún están definiéndose, y ha habido cierta discrepancia en la literatura con respecto al fenotipo clínico. Los estudios iniciales más pequeños encontraron que estos pacientes tenían características ligeramente diferentes de la población general de NMOSD, lo que sugiere que tenían más probabilidades de ser hombres, presentar neuritis óptica bilateral y una enfermedad monofásica con mejor pronóstico. Sin embargo, varios otros estudios han demostrado que los pacientes con anticuerpos MOG no necesariamente tienen un curso más benigno.<sup>17</sup>

Además, MOG-IgG se ha demostrado en pacientes (en su mayoría pediátricos) con encefalomiелitis aguda diseminada. La encefalomiелitis relacionada con MOG-IgG (MOG-EM) ahora es considerada por muchos expertos como una entidad de enfermedad por sí misma, patogénicamente distinta de la esclerosis múltiple clásica y la acuaporina-4: neuromiелitis positiva del IgG y trastornos del espectro óptico. Hasta ahora, la MOG-IgG se ha informado casi exclusivamente en pacientes con enfermedad aguda monofásica o remitente recurrente. Sin embargo, como una limitación importante, muchos estudios previos habían excluido explícitamente a los pacientes con desmielinización crónica progresiva.<sup>15</sup>

En pacientes adultos con enfermedad asociada a MOG-IgG proporciona varias observaciones de interés: (1) los títulos altos de anticuerpos se asocian con una discapacidad visual o motora más grave en el primer episodio, pero los títulos de anticuerpos no discriminan la clínica fenotipo; (2) los títulos de MOG-IgG en el primer episodio no están asociados con el riesgo de recaídas adicionales o con el resultado final; y (3) la relación MOG/MFI obtenida por citometría de flujo es un método alternativo útil a la titulación de anticuerpos para medir los niveles séricos de MOG-IgG.<sup>18</sup>

Algunos autores recomiendan limitar la prueba de MOG-IgG en pacientes con PPMS o SPMS a aquellos con hallazgos clínicos y / o paraclínicos considerados sugestivos de encefalomiелitis relacionada con MOG-IgG, que incluyen, por ejemplo, ataques predominantes de ON o miелitis, longitud lesiones nerviosas ópticas o miелitis extensas aliadas, imágenes de resonancia magnética cerebral típica (p. ej., resonancia magnética supratentorial normal o sin lesión del dedo Dawson, sin lesión de la fibra U yuxtacortical, sin lesión ovoide / redonda adyacente a un ventrículo lateral y sin lesión en el lóbulo temporal) o hallazgos en el líquido cefalorraquídeo que son atípicos para la EM (p. ej., bandas oligo-clonales negativas, pleocitosis neutrofílica o recuento de glóbulos blancos > 50 /  $\mu$ l).<sup>15</sup>

Para muchas de estas formas alternativas de neuropatía óptica, la identificación temprana del diagnóstico correcto puede preservar o restaurar la visión e incluso proteger contra lesiones neurológicas graves.<sup>19</sup>

## Experiencia en el INNN

En el estudio titulado “Características clínico radiológicas de pacientes con neuromielitis óptica o de los trastornos del espectro de neuromielitis óptica seronegativos al anticuerpo AQP4 vs pacientes con seropositividad al anticuerpo AQP4: un estudio comparativo.” Los resultados que se obtuvieron fueron que al evaluar el encéfalo se encontró que el 47% de la población estudiada tenía alguna anomalía de características desmielinizantes, 57% en el grupo de pacientes seropositivos y 37.9% en pacientes del grupo seronegativo. Un 25% de la población presentó lesiones clasificadas como no específicas y 21.7% presentaron lesiones en la unión bulbo-cervical. En cuanto a la evaluación de la medula espinal, 83% de la población presentó anomalía en el IRM espinal, los seropositivos presentaron en relación con los seronegativos, mayor frecuencia de hipointensidades de la médula espinal en la fase T1.<sup>20</sup>

En otro trabajo de investigación titulado “Relación entre NMO y Enfermedades de su espectro con presencia de autoanticuerpos no órgano específicos.” De las conclusiones obtenidas fueron las siguientes.

De los 44 pacientes el seroestado frente al Ac antiNMO fue del 72.7% de positividad lo cual es similar a lo reportado.

En cuanto a la presencia de seropositividad a anticuerpo antinucleares (ANA) en específico el anti DNA doble cadena se encontró una prevalencia de seropositividad del 25% encontrando estos en pacientes con neuritis óptica sin embargo con una p no significativa. En la relación radiológica una mayor prevalencia con mielitis transversa cervical.

Para los anti SSA tuvo una prevalencia de 15.9% similar a lo reportado siendo más frecuente con mielitis recurrente.

A diferencia de los anti SSB que se reportó en un 11% sin diferencias significativas en cuanto a manifestaciones clínico-radiológicas. Mismo caso ocurrió con los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.<sup>21</sup>

En otro protocolo titulado “Evolución clínica en pacientes con trastornos del espectro de neuromielitis óptica seropositivos al anticuerpo AQP4 en tratamiento con rituximab que acude al INNN”. Las conclusiones obtenidas fueron que de las formas de presentación al inicio de la enfermedad fueron mielitis transversa 46%, neuritis óptica 26%, síndrome de tallo 13.3%, neuromielitis óptica 6.6% y síndrome cerebral 6.6%. Durante el curso total de la enfermedad las manifestaciones más frecuentes fueron MTLE con 86.7%, NO unilateral con 66% y Sx del tallo 40%.

En las pruebas de líquido cefalorraquídeo se encontró un promedio de celularidad de 12 células, proteínas de 84 y glucosa de 52, 20% presentó bandas oligoclonales.

Y en el ultimo trabajo con titulo "Factores de mal pronóstico de neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica". Las variables que demostraron tener influencia sobre mal pronóstico de CRION: recurrencia antes de 3 meses, mal apego al tratamiento, tiempo de administración de tratamiento agudo y realce del nervio óptico por RM. La presencia de realce del nervio óptico por RM y mal apego al tratamiento en un paciente con CRION aumenta la probabilidad de EDSS >3 hasta un 35%.<sup>23</sup>

## 2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas y paraclínicas de las neuritis ópticas atípicas AQP 4 seropositivas y seronegativas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía del 2017-2019?

## 3) HIPÓTESIS

El grupo de pacientes con neuritis óptica atípica AQP4 seronegativa tendrá características clínicas y paraclínicas diferentes al grupo de pacientes con neuritis óptica atípica AQP4 seropositiva, así mismo, la evolución clínica será diferente.

## 4) OBJETIVOS

### Objetivo general

Describir las características de las neuritis ópticas atípicas AQP4 seropositivas y seronegativas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía del 2017-2019

### Objetivos particulares

- Determinar la frecuencia de neuritis óptica AQP4 seropositivas y seronegativas
- Identificar recurrencia de neuritis óptica según el estado de AQP4
- Correlacionar síntomas de inicio con la presencia o no de AC contra AQP4
- Determinar si hay otros estudios de gabinete como biometría hemática, perfil inmunológico e infeccioso o resonancia magnética que se encuentren alterados en relación a estado serológico de AQP4.
- Identificar patrón de campo visual con relación a AQP4.

## 5) JUSTIFICACIÓN

Realizar el diagnóstico preciso de neuritis óptica atípica es difícil, por lo que se requiere una amplia variedad de estudios complementarios de acuerdo con el interrogatorio, signos y síntomas encontrados, con el objetivo de integrar la información obtenida para llegar a una etiología. Mientras más rápido se determine la etiología, más pronto se dará un pronóstico y un tratamiento adecuados para el paciente, dado que la neuritis óptica atípica es el inicio de una enfermedad grave que puede dañar otros órganos y generar discapacidad.

Por lo tanto, al realizar el presente estudio, buscamos encontrar qué signos, síntomas, estudios de laboratorios, de imagen o del campo visual tienen cierta asociación con el diagnóstico final. De la misma forma encontrar que estudios son más útiles para encontrar dichos datos, con el objetivo de disminuir costos en salud.

## 6) METODOLOGÍA

- a) Diseño: Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo
- b) Población y muestra: Expedientes de pacientes con diagnóstico de neuritis óptica atípica, valorados por la clínica de Neurooftalmología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía del 2017-2019. A los pacientes se les realizó exploración oftalmológica completa y campo visual cinético. Con el campo visual cinético se valorará el resultado y se hará una correlación con síntomas del paciente. Después valoración por neurología para su abordaje conjunto, solicitando los laboratorios y exámenes de imágenes necesarios para su estudio, con los cuales también se hará una correlación integral.
- c) El tamaño de la muestra se tomará por conveniencia de acuerdo con los expedientes encontrados.
- d) Criterios de selección del estudio  
Criterios de inclusión: Todos los pacientes con registro institucional, mayores de 18 años, con diagnóstico de neuritis óptica atípica valorados por la clínica de neurooftalmología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía del 2017-2019, que cuenten con la información requerida para el estudio.  
Criterios de exclusión: Pacientes con diagnóstico de neuritis óptica típica, pacientes no valorados por la clínica de Neurooftalmología del Instituto.  
Criterios de eliminación: Pacientes que no cuenten con la información completa.

e) Variables

Característica evaluada	Tipo de variable	Abreviatura	Variable	Descripción
Agudeza visual	Continua	Sn	Escala de Snellen	Escala validada para evaluación de agudeza visual normal (20/20)
Campo visual	Categórica	CV	Campo visual cinético	Determinada mediante campimetría cinética, según el patrón encontrado
Signos y síntomas	Categórica	DPA	Defecto pupilar aferente	Mediante valoración con oftalmoscopio. Presencia de midriasis en el ojo afectado, al explorar con luz la pupila del ojo sano
	Categórica	BV	Baja visual	Presencia de disminución de agudeza visual y/o alteración en el campo visual
	Categórica	-	Dolor periocular/ dolor movimientos oculares	Cualquiera de los síntomas, descritos en la primera consulta de evaluación
	Categórica	-	Cefalea	Dolor en cualquier región del cráneo con o sin "banderas rojas"
	Categórica	-	Náusea	Sensación de malestar en el estómago, previa al vómito

	Categoría	-	Vómito	Emésis de contenido gastrointestinal
	Categoría	-	Hipo	Contracciones repetidas e involuntarias del diafragma
	Categoría	-	Debilidad en extremidades	Disminución de la fuerza muscular, según la escala de Daniels (normal 5/5) (No)
Exámenes de laboratorio	Continua	BHC	Biometría hemática	Se incluirán: Leucocitos Hemoglobina Volumen corpuscular medio Eosinófilos Plaquetas
	Continua	QS	Química sanguínea	Se incluirán: Glucosa Nitrógeno ureico Creatinina
	Continua	VSG	Velocidad de sedimentación globular	Marcador inflamatorio
	Continua	PCR	Proteína C reactiva	Marcador inflamatorio
	Categoría	VDRL	Venereal Disease Research Laboratory	Prueba para detección de enfermedades infecciosas: Sífilis (VDRL) (Positiva o negativa)
	Categoría	VIH	Prueba de ELISA para VIH	Pruebas para detección de enfermedades infecciosas: Virus de la inmunodeficiencia

				ia humana (VIH) (Positiva o negativa)
	Continua	ANA	Anticuerpos anti-nucleares	Perfil reumatológico para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes
	Continua	Anti-DNAs	Anticuerpos anti ADN de doble cadena	Perfil reumatológico para el diagnóstico y pronóstico de lupus eritematoso sistémico
	Continua	Anti-Sm	Anticuerpos anti-Smith	Perfil reumatológico para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico
	Continua	Anti-Ro	Anticuerpos anti-Ro (SSA)	Perfil reumatológico para diagnóstico de Síndrome de Sjögren
	Continua	Anti-La	Anticuerpos anti-La (SSB)	Perfil reumatológico para diagnóstico de Síndrome de Sjögren

	Continua	AC antiCL IgG	Anticuerpos anti- cardiolipina IgG	Perfil reumatológico para diagnóstico de síndrome anti- fosfolípidos
	Continua	AC antiCL IgM	Anticuerpos anti- cardiolipina IgM	Perfil reumatológico para diagnóstico de síndrome anti- fosfolípidos
	Continua	AC anti-B2- G IgG	Anticuerpos anti beta 2 microglobulina IgG	Perfil reumatológico para diagnóstico de síndrome anti- fosfolípidos
	Continua	AC anti-B2- G IgM	Anticuerpos anti beta 2 microglobulina IgM	Perfil reumatológico para diagnóstico de síndrome anti- fosfolípidos
	Continua	Anti-CL	Anticoagulante lúpico	Perfil reumatológico para diagnóstico de síndrome anti- fosfolípidos
	Continua	C3	Fracción del complemento C3	Perfil reumatológico para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico
	Continua	C4	Fracción del complemento C4	Perfil reumatológico para el

				diagnóstico de lupus eritematoso sistémico
	Continua	ANCAs	Anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo	Perfil reumatológico ara el diagnóstico de vasculitis
	Categoría	AQP4	AC acuaporina A	Anticuerpos específicos detectados mediante técnica
	Continua	PL	Punción lumbar	Para estudio de líquido cefalorraquíneo Parámetros Glucorraquia Proteinorraquia Citológico Gram
Resonancia magnética (RMN)	Categoría	SB	Cambios en sustancia blanca	Cambios normales o no específicos en lesiones de sustancia blanca
	Categoría	NO	Lesión en nervio óptico	Nervio óptico con lesión en secuencia T2 hiperintensa de RMN o lesión en secuencia T1 en una RMN contrastada que se extienda por más de la mitad de la longitud del nervio óptico o con

				involucro al quiasma óptico
	Categórica	LM	Lesión intramedular	Lesión intramedular vista en RMN que se extienda por más de 3 segmentos (MTLE) o 3 o más segmentos continuos de atrofia espinal en pacientes con historia compatible con neuritis.
	Categórica	LP/B	Lesiones en postrema o en bulbo	Lesiones en el área postrema o en bulbo raquídeo dorsal.
	Categórica	LPE	Lesiones periependimarias	Cualquier patrón en el área referida, mediante RMN

- f) Estadístico: En la parte de estadística descriptiva, en el caso de variables continuas, se utilizarán promedios con desviaciones estándar para variables con distribución normal ó medianas con mínimo y máximos, en el caso de variables con distribución no normal. En el análisis de las variables dicotómicas, se emplearán frecuencias absolutas, con sus respectivas proporciones ó tasas. En la parte de estadística comparativa, se empleará la prueba de chi cuadrada ( $X^2$ ) ó prueba exacta de Fisher (según corresponda), para el análisis de variables dicotómicas y para la comparación de variables continuas, se usará prueba t de Student ó U de Mann-Whitney. Los resultados se mostrarán mediante gráficos de pastel, barras, de cajas y bigotes. Se considerará como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ . Todos los análisis serán a dos colas. Los datos serán procesados mediante el paquete estadístico STATA v14.1.

## 7) CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio es no invasivo, porque no implica intervención alguna sobre los pacientes, pues sólo se revisarán sus expedientes.

## 8) CONSIDERACIONES FINANCIERAS

- a) Aporte Financiero: Este protocolo no requiere aporte financiero dado que se usarán los recursos humanos y materiales con los que cuenta el Instituto.
- b) Recursos con los que se cuenta: Computadora, hojas, bolígrafos.
- c) Recursos por solicitar: Ninguno
- d) Análisis del costo por paciente: Ninguno

## 9) RESULTADOS QUE SE ESPERAN OBTENER Y SU POSIBLE IMPACTO EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA (CONTRIBUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN EL AVANCE DEL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO).

Encontrar un abordaje útil para los pacientes con neuritis óptica atípica que permita tener un diagnóstico y tratamiento oportunos, y así establecer un pronóstico más preciso de la evolución de nuestro paciente.

## 10) SATISFACCIÓN DE UNA NECESIDAD DE SALUD CON EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO.

Con los resultados del presente trabajo, se busca obtener un algoritmo que sirva como guía para el interrogatorio, exploración y estudios paraclínicos en el abordaje de los pacientes con esta patología, que permita realizar un diagnóstico etiológico lo más preciso posible, evitando el uso y abuso de estudios paraclínicos y de terapias costosas y/o riesgosas para el paciente.

## 11) MENCIONE QUE APORTARÁ EL DESARROLLO DEL TRABAJO A LA COMPRESIÓN, PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO A LAS AFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO.

El aporte del estudio será en la organización para el abordaje de estos pacientes, determinando una serie de pasos para hallar el diagnóstico y dar tratamiento específico para cada afectación del paciente.

## 12) REFERENCIAS

1. Andrew G. Lee, Paul W. Brazis. Optic neuritis. Anne Vinnicombe/David R. Stewart. Clinical Pathways in Neuro-Ophthalmology An Evidence-Based Approach. Second Edition. New York, Stuttgart, Thieme; 2003. Pág. 35-62.
2. Zhou H, Xu Q, Zhao S, Wang W, Wang J, Chen Z, Lin D, Li X, Peng C, Ai N, Wei S. Distinct clinical characteristics of atypical optic neuritis with seronegative aquaporin-4 antibody among Chinese patients. *Br J Ophthalmol*. 2017 Dec;101(12):1720-1724.
3. Wilhelm H, Schabet M. The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Sep 11;112(37):616-25; quiz 626.
4. Horton L, Bennett JL. Acute Management of Optic Neuritis: An Evolving Paradigm. *J Neuroophthalmol*. 2018 Sep;38(3):358-367.
5. Katz Sand I. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016 Jun;22(3):864-96.
6. Gartaganis S, Georgiou S, Monastirli A, Katsimpris J, Pasmazi E, Tsambaos D. Asymptomatic bilateral optic perineuritis in secondary syphilis. *Acta Derm Venereol*. 2000 Jan-Feb;80(1):75-6.
7. de Seze J. Atypical forms of optic neuritis. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Oct;168(10):697-701.
8. Piccolo L, Woodhall M, Tackley G, Juryńczyk M, Kong Y, Domingos J, Gore R, Vincent A, Waters P, Leite MI, Palace J. Isolated new onset 'atypical' optic neuritis in the NMO clinic: serum antibodies, prognoses and diagnoses at follow-up. *J Neurol*. 2016 Feb;263(2):370-379.
9. Benoit A, Tilikete C, Collongues N, Arndt C, Vighetto A, Vignal C, de Seze J. Relapsing optic neuritis: a multicentre study of 62 patients. *Mult Scler*. 2014 Jun;20(7):848-53.
10. Petzold A, Plant GT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: a systematic review of 122 cases reported. *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):17-26.
11. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A, De Virgilio A, Greco A. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmun Rev*. 2018 Mar;17(3):195-200.
12. Escanio Cortés ME. Etiología de las neuritis ópticas y respuesta terapéutica. Tesis para obtener el grado de especialista en Oftalmología Neurológica. TESIUNAM 2009. (acceso en <http://oreon.dgbiblio.unam.mx/>)
13. Seay M, Rucker JC. Neuromyelitis Optica: Review and Utility of Testing Aquaporin-4 Antibody in Typical Optic Neuritis. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018 Jul-Aug;7(4):229-234.
14. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, Kleiter I, Kleinschnitz C, Berthele A, Brettschneider J, Hellwig K, Hemmer B, Linker RA, Lauda F, Mayer CA, Tumani H, Melms A, Trebst C, Stangel M, Marziniak M, Hoffmann F, Schippling S, Faiss JH, Neuhaus O, Ettrich B, Zentner C, Guthke K, Hofstadt-van Oy U, Reuss R, Pellkofer H, Ziemann U, Kern P, Wandinger KP, Bergh FT, Boettcher T, Langel S, Liebetrau M, Rommer PS, Niehaus S, Münch C, Winkelmann A, Zettl U UK, Metz I,

- Veauthier C, Sieb JP, Wilke C, Hartung HP, Aktas O, Paul F. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012 Jan 19;9:14.
15. Jarius S, Ruprecht K, Stellmann JP, Huss A, Ayzenberg I, Willing A, Trebst C, Pawlitzki M, Abdelhak A, Grüter T, Leyboldt F, Haas J, Kleiter I, Tumani H, Fechner K, Reindl M, Paul F, Wildemann B. MOG-IgG in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a multicenter study of 200 patients and review of the literature. *J Neuroinflammation*. 2018 Mar 19;15(1):88.
  16. Pedreño M, Sepúlveda M, Armangué T, Sabater L, Martínez-Hernandez E, Arrambide G, Blanco Y, Llufríu S, Martínez-Lapiscina EH, Mulero P, Solà-Valls N, Ruiz-García R, Tintoré M, Dalmau J, Graus F, Saiz A. Frequency and relevance of IgM, and IgA antibodies against MOG in MOG-IgG-associated disease. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Feb;28:230-234.
  17. Meltzer E, Prasad S. Updates and Controversies in the Management of Acute Optic Neuritis. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018 Jul-Aug;7(4):251-256.
  18. Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, d'Indy H, Armangué T, Ruiz A, Maillart E, Papeix C, Audoin B, Zephir H, Biotti D, Ciron J, Durand-Dubief F, Collongues N, Ayrignac X, Labauge P, Thouvenot E, Montcuquet A, Deschamps R, Solà-Valls N, Llufríu S, Blanco Y, de Seze J, Vukusic S, Saiz A, Marignier R; OFSEP Group; REEM Group. Usefulness of MOG-antibody titres at first episode to predict the future clinical course in adults. *J Neurol*. 2019 Apr;266(4):806-815.
  19. Gaier ED, Boudreault K, Rizzo JF 3rd, Falardeau J, Cestari DM. Atypical Optic Neuritis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Dec;15(12):76.
  20. Antonio Luna E. Características clínico radiológicas de pacientes con neuromielitis óptica o de los trastornos del espectro de neuromielitis óptica seronegativos al anticuerpo AQP4 vs pacientes con seropositividad al anticuerpo AQP4: un estudio comparativo. Tesis de posgrado para obtener grado de especialista en neurología. TESIUNAM 2015. (acceso en <http://oreon.dgbiblio.unam.mx/>)
  21. Ortiz Maldonado JF. Relación entre NMO y Enfermedades de su espectro con presencia de autoanticuerpos no órgano específicos. Tesis de posgrado para obtener grado de especialista en neurología. TESIUNAM 2016. (acceso en <http://oreon.dgbiblio.unam.mx/>)
  22. Noriega Morales G. Evolución clínica en pacientes con trastornos del espectro de neuromielitis óptica seropositivos al anticuerpo AQP4 en tratamiento con rituximab que acude al INNN. Tesis para obtener el título de especialista en neurología. TESIUNAM 2019. (acceso en <http://oreon.dgbiblio.unam.mx/>)
  23. Rito García YC. Factores de mal pronóstico de neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica (CRION). Tesis para obtener el grado de maestría en ciencias. TESIUNAM 2016. (acceso en <http://oreon.dgbiblio.unam.mx/>)

