



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA

TRASTORNO DE ESPECTRO NEUROMIELITIS ÓPTICA (NMOSD), A PROPÓSITO DE UN CASO

**TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA**

Curso Académico 2021-2022

Autor: Esther García Madrazo

Tutor: Dra. María Isabel Yugueros Fernández

Servicio de Neurología
Hospital Universitario Río Hortega

Valladolid, Mayo de 2022

ÍNDICE

1. <u>RESUMEN</u>	3
2. <u>PRESENTACIÓN DEL CASO</u>	4
3. <u>DISCUSIÓN</u>	5
4. <u>REVISIÓN HISTÓRICA</u>	6
5. <u>MECANISMOS PATOGENÉTICOS</u>	6
6. <u>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS</u>	8
7. <u>MANIFESTACIONES CLÍNICAS</u>	9
i. NEURITIS ÓPTICA	10
ii. MIELITIS TRANSVERSA	10
iii. LESIONES CEREBRALES	11
iv. TRONCOENCÉFALO Y SÍNDROME DEL ÁREA POSTREMA	11
v. DIENCÉFALO	12
vi. OTRAS MANIFESTACIONES	13
8. <u>NMOSD EN LA INFANCIA</u>	13
9. <u>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</u>	14
i. ESCLEROSIS MÚLTIPLE	14
ii. ENFERMEDAD ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-MOG	15
iii. OTROS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	15
10. <u>TRATAMIENTO</u>	16
11. <u>CONCLUSIONES</u>	17
12. <u>BIBLIOGRAFIA</u>	18
13. <u>ANEXOS</u>	24

RESUMEN

Introducción. El Trastorno de Espectro Neuromielitis Óptica (NMOSD) es una patología neurológica grave, de base inmune, con un aumento de su prevalencia en la actualidad (o descripción de casos) condicionados por un mayor conocimiento, tanto fisiopatológico como clínico, de la misma. La afectación, especialmente de población joven, provoca secuelas neurológicas potencialmente graves que pueden condicionar un déficit funcional muy severo e incluso la muerte. La implicación de la inmunidad tanto humoral como celular condiciona las estrategias terapéuticas en desarrollo. La mayor sensibilidad de los criterios diagnósticos actuales se basa en el mejor conocimiento clínico de la enfermedad y el correlato anatómico confirmado con técnicas de neuroimagen. El apoyo diagnóstico de la determinación de anticuerpos AQP4, sin explicar de forma completa la patogenia de la enfermedad, han supuesto un avance en el conocimiento del proceso y su separación definitiva de otro tipo de patologías desmielinizantes como la Esclerosis Múltiple.

Objetivo. El objetivo de este trabajo consiste en la realización de una revisión bibliográfica de estudios, ensayos y actualizaciones hasta la fecha publicados en PubMed, Google Scholar y Up to Date sobre el NMOSD. Haciendo especial hincapié en la evolución de este síndrome, desde ser considerada una variante de enfermedad desmielinizante relacionada con la Esclerosis Múltiple a ser una entidad clínica independiente. Evaluaremos dicho avance científico mediante la exposición de un caso clínico en el que, para el diagnóstico y evolución de la paciente, han sido imprescindibles los avances en investigación.

Materiales y métodos. Esta revisión bibliográfica parte de un caso de una paciente del Hospital Universitario Río Hortega (HURH) en seguimiento por la doctora Yugueros, que ha sido transcrito con el permiso de la paciente. Para la revisión bibliográfica existente sobre el Trastorno de Espectro Neuromielitis Óptica (NMOSD) se efectuó en PubMed la búsqueda “Devic disease” “neuromyelitis optica spectrum disorders” “aquaporin 4 antibody” con los filtros “Full text”, “5 years” “15 years” en idioma inglés.

Conclusiones. Debido a la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, la baja prevalencia y la variada disponibilidad de los métodos serológicos diagnósticos en los hospitales, la NMOSD constituye un reto diagnóstico. Es fundamental su conocimiento para establecer un correcto tratamiento inmunosupresor y seguimiento clínico que permita disminuir el deterioro funcional y la limitación de la calidad de vida de los pacientes.

Palabras Clave. Trastorno de Espectro Neuromielitis Óptica (NMOSD o TENMO), AQP4, enfermedades desmielinizantes.

PRESENTACIÓN DEL CASO

El caso trata de una paciente mujer de 29 años de edad en seguimiento en las consultas de Neurología desde los 6 años, tras consultar en el servicio de Urgencias por un episodio de somnolencia, vómitos, cefalea, anorexia y ataxia. Con esta clínica ingresó en el año 2000 (a los 6 años y 11 meses) en el Hospital Niño Jesús de Madrid. Se sospechó inicialmente de vasculitis infecciosa del SNC, por lo que es tratada con aciclovir, corticoides y cefalosporinas. Sin embargo, en la prueba de imagen realizada (RM craneal y cervical), la paciente presentaba una lesión infiltrativa en bulbo raquídeo con captación irregular de contraste, por lo que tras este primer episodio se pautó tratamiento con corticoides orales durante los dos meses posteriores.

Al finalizar el tratamiento y comenzar con la desescalada de la corticoterapia, la paciente ingresó nuevamente por presentar clínica compatible con una neuritis óptica derecha (pérdida de agudeza visual monocular, dolor a la movilización ocular y cefalea intensa), confirmada mediante potenciales evocados visuales (PEV) y lesiones hiperintensas en el nervio óptico, en secuencia T2 de RM. Fue tratada, con mejoría clínica, con corticoides durante 3 meses.

En abril de 2001 tras haber suspendido la corticoterapia oral al completar pauta, presentó un nuevo episodio que requirió ingreso hospitalario con clínica de cefalea acompañada de pérdida de fuerza y sensibilidad en extremidad superior izquierda junto con paresia facial izquierda (afectación par VII) y clínica de afectación de los pares craneales VI y XII. En la RM realizada se objetivaban lesiones hiperintensas en la secuencia T2 de RM en lóbulo temporal derecho, protuberancia, pedúnculo medio cerebeloso y bulbo raquídeo con extensión en médula hasta C4 y lesión medular comprendiendo C5-D1. Asimismo estando ingresada presentó incontinencia urinaria, reflejos osteotendinosos vivos en hemicuerpo izquierdo junto con depresión respiratoria, que precisó de ventilación mecánica y tratamiento con inmunoglobulinas, plasmaféresis, corticoides y ciclofosfamida.

En este nuevo ingreso el caso se expuso en sesión clínica, para valorar el diagnóstico y abordaje terapéutico, y se concluyó que la paciente presentaba vasculitis del SNC córticodependiente, por lo que se pautó Ertanecep y se mantuvo hasta 2016, junto con antimuscarínicos sin nuevos brotes.

Sin embargo ese año ingresó en el servicio de neurología en el HURH, al presentar en esta ocasión un episodio inflamatorio con disfagia de aparición brusca para líquidos y sólidos y disfonía leve. Se realizó prueba de imagen (RM) en la que se objetivaban lesiones hiperintensas en T2 de nueva aparición en hipotálamo con extensión a cintilla derecha, lesiones en la región posterior del bulbo raquídeo junto con lesiones crónicas en la región anterior de la protuberancia y atrofia crónica de médula espinal cervical. Se realizó hemograma completo y serologías para enfermedades infecciosas

que resultaron negativas, junto con punción lumbar, en la que las características del LCR resultaron normales.

Ante los resultados de las pruebas realizadas y los antecedentes de la paciente, se replanteó el diagnóstico de vasculitis del SNC ya que presentaba lesiones inflamatorias en RM con afectación de tronco y diencefalo sin distribución vascular. La exploración física mostraba una paraparesia moderada con signos de afectación piramidal (reflejo cutáneo plantar extensor, reflejos osteotendinosos vivos), sin déficit sensitivo. Teniendo en cuenta los antecedentes neurológicos de la paciente, se sospecha una enfermedad inflamatoria desmielinizante del SNC de tipo neuromielitis óptica, por lo que se solicita un ELISA para la detección de Ac anti AQP4, que resultaron negativos.

Sin embargo se concluye que la paciente cumplía criterios de Trastorno de tipo Espectro Neuromielitis Óptica seronegativa. Por este motivo se indica tratamiento con Metilprednisolona en bolos iv, durante el ingreso y corticoterapia oral en pauta descendente durante un mes, junto con Rituximab como tratamiento posterior para prevenir las recaídas del proceso. Actualmente continúa en seguimiento en consultas de Neurología, y mantiene tratamiento con Rituximab iv semestral (dosis de 1gr iv) sin presentar nuevos brotes de actividad inflamatoria desde el comienzo del tratamiento.

DISCUSIÓN

Las enfermedades desmielinizantes comprenden un grupo heterogéneo de patologías caracterizadas por presentar alteración de la mielina, elemento lipoproteico formado por la membrana plasmática de los oligodendrocitos en el sistema nervioso central. El espectro de enfermedades de tipo neuromielitis óptica (NMOSD del inglés *Neuromyelitis optica spectrum disorders*) consiste en una patología inflamatoria del SNC de tipo autoinmune y desmielinizante. Se produce un daño selectivo inmunomediado y astrocitopático de la sustancia blanca, derivado del daño axonal con la consecuente lesión y pérdida funcional. Recientemente se ha comenzado a utilizar el acrónimo en español TENMO (trastorno del espectro de la neuromielitis óptica) para referirse a este proceso en nuestro idioma.

La presentación de la enfermedad, sin un tratamiento inmunosupresor correcto, se caracteriza por un curso crónico con brotes inflamatorios. En el caso comentado de la paciente, se describen cuatro brotes de actividad de la enfermedad; los tres primeros, en un periodo inferior al año tras el diagnóstico inicial. Fueron catalogados como vasculitis del SNC siguiendo los criterios de Calabrese, vigentes actualmente [1] ya que la clínica era compatible con un déficit neurológico focal en el que se descartaron condiciones sistémicas que lo pudiesen explicar [2]. No fue hasta 2016 cuando tras un nuevo episodio de síndrome troncoencefálico, que la sospecha diagnóstica se orientó hacia un caso de espectro de manifestaciones de tipo neuromielitis óptica.

REVISIÓN HISTÓRICA

La primera asociación de una alteración medular junto con neuritis óptica data de 1894, cuando el lionés Eugène Devic presentó en el Congreso Francés de Medicina su trabajo sobre una nueva patología: la neuromielitis óptica aguda o *neuro-myélite optique aiguë*. Sus hallazgos se basaron en la revisión de una serie de casos recogidos en la literatura hasta la fecha. Todos los casos presentaban hallazgos histológicos y clínicos de mielitis aguda y neuritis óptica, con parénquima cerebral normal. Hasta la fecha no se había descrito alteración o síndrome que recogiese ambos signos, más allá de casos aislados. [3]

Dicho trabajo fue confirmado por su alumno, Fernand Gault en su tesis doctoral (*De la neuro-myélite optique aiguë*) [4] En el siglo XX, a partir de 1907 pasó a conocerse como “Enfermedad de Devic”, término propuesto por el turco Pepe Acchioté en la *Sociedad Neurológica de Paris*. [5] Sin embargo, a pesar de las diferencias clínicas y analíticas, se siguió considerando hasta final del siglo XX, a la “enfermedad de Devic” como variante de esclerosis múltiple [6]. No fue hasta 2006 cuando se propuso a la NMO como entidad clínica independiente, con la publicación de los criterios diagnósticos de Wingerchuk et al. [6] tras el descubrimiento de los anticuerpos AQP4-IgG como mecanismo patogénico. La era actual de la enfermedad se inició en 2007 con la introducción del término NMOSD.[6]

MECANISMOS PATOGENÉTICOS

El descubrimiento en 2004 de la diana patogénica principal de la enfermedad, la proteína de membrana de tipo aquaporina 4 (AQP4), ha consistido un evento clave en el conocimiento de la NMOSD permitiendo así un pronto diagnóstico y manejo terapéutico correcto.

Las AQP4 son proteínas de membrana que forman canales de tipo tetramérico y regulan el movimiento de agua mediante ósmosis en el SNC. Estas proteínas se encuentran en las prolongaciones terminales de los astrocitos así como en las células ependimarias y órganos circumventriculares. La situación de los canales determina qué áreas del SNC se ven mayormente afectadas por los procesos de inflamación y desmielinización, ya que la densidad de canales AQP4 es mayor en el nervio óptico, células de Müller de la retina, hipotálamo, corteza cerebelosa, regiones periventricular y periaqueductal, y en médula espinal.[7] Sin embargo esta proteína de membrana no es exclusiva del SNC, sino que se encuentra también en otros órganos como riñón, tracto gastrointestinal y aparato respiratorio; aunque éstos no presentan daño inflamatorio en esta patología. [8]

En la NMOSD hay daño autoinmune subclínico de la oligodendroglia por citotoxicidad e inflamación que resulta en muerte neuronal. Dicho daño está determinado por la destrucción astrocitaria, junto con cavitación y hialinosis axonal mediada por las inmunoglobulinas de tipo Ig G, producidas fuera del SNC contra los canales AQP4. Sin embargo, la producción de las IgG antiAQP4 no es factor suficiente para generar las lesiones. En primer lugar es necesaria una alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y en segundo lugar, la activación del sistema de complemento e inmunidad humoral en el seno de un SNC hiperinflamatorio.[9]

El primer evento en la patogénesis de la NMOSD es la alteración en la regulación transcripcional de los linfocitos B, desde la célula madre hasta la célula plasmática productora de anticuerpos, debido a la acción de las citoquinas proinflamatorias IL6 y Th17. Esta alteración en el transcriptoma hace que se produzcan células naïve con aumento de expresión de CD25 superficie, en vez de células de memoria. Esto determina una población de células B auto reactivas y productoras de anticuerpos que, ante la presencia de IL6 producen IgG anti AQP4.[10] Las células de estirpe B se localizan en el sistema inmune periférico, mientras que los anticuerpos necesitan atravesar la barrera hematoencefálica para entrar en el SNC y mediar su acción. En la NMOSD hay un aumento de permeabilidad de la BHE, producido por la acción de la IL6 y TH17 y la disminución de las uniones estrechas proteicas entre los pericitos y los podocitos de la BHE [11] [12] que permite el paso de las IgG anti AQP4.

Una vez en el SNC, los anticuerpos IgG anti AQP4 se unen a los canales de AQP4 en los podocitos astrocitarios. Esta unión en el SNC produce internalización de la aquaporina 4, activación del sistema de complemento, C5-C9 y quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos con citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC) y por complemento. [12,13] Con ello se crea un entorno inflamatorio con reclutamiento de macrófagos y producción de citoquinas, proteasas, y especies reactivas de oxígeno (ROS) que derivan en el daño astrocitario con posterior desmielinización y destrucción axonal, no directamente mediada por AQP4-IgG [9,10]

Además este medio inflamatorio produce una alteración de la homeostasis del glutamato, creándose una glutamato-excitotoxicidad con aumento de la permeabilidad vascular y edema que, en conjunto, deriva en isquemia astrocitaria, condicionando una mayor destrucción tisular y desmielinización. [14] Estos mecanismos alteran la conducción saltatoria del potencial de membrana en los nodos de Ranvier, y bloqueos en la conducción nerviosa derivando en déficits funcionales neurológicos. [12]

Este resumen de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad se debe a que en la actualidad las líneas de investigación en la NMOSD están dirigidas hacia la búsqueda de dianas moleculares específicas que permitan crear tratamientos dirigidos en los pacientes AQP4-IgG+.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El correcto diagnóstico de la enfermedad es fundamental para el manejo precoz de los periodos de actividad, la prevención de recaídas y su adecuado tratamiento. Con esta premisa se realizó en 2015 en el Consenso Internacional de Neurología, una revisión de los criterios de 2006. [15]

El descubrimiento de los anticuerpos anti Aquaporina 4, ha permitido ampliar el conocimiento de la enfermedad, así como la modificación de la terminología de NMO a NMOSD para aunar el completo espectro de manifestaciones clínicas, como consecuencia del daño en el SNC.

Por ello en la actualidad, los criterios empleados en el diagnóstico de la NMOSD son los propuestos en 2015 por el IPDN (*International Panel for NMO Diagnosis*). Estos criterios permiten diagnosticar la NMOSD integrando las manifestaciones clínicas (no siendo ninguna específica o patognomónica de la enfermedad), valores serológicos (estatus serológico de la IgG anti AQP4) y características en la neuroimagen.[16]

Proponen seis manifestaciones clínicas principales, y ante las que debemos sospechar de un paciente con un posible NMOSD: [8,9] neuritis óptica, mielitis aguda, síndrome de área postrema, síndrome tronco encefálico agudo, síndrome diencefálico agudo con lesiones en MRI o narcolepsia y síndrome cerebral con lesiones en MRI.

Una vez se tiene la sospecha diagnóstica con las manifestaciones clínicas, se debe confirmar su existencia y extensión con la realización de una resonancia magnética (RM) cerebral y medular. La secuencia que mejor evidencia las lesiones es la potenciada en T2. Además, existe una secuencia potenciada en T2 llamada FLAIR, correspondiente a las siglas *Fluid Attenuated Inversión Recovery* en la que las lesiones patológicas con alto contenido en agua o edema se observan hiperintensas y con elevado realce con el medio de contraste.

Asimismo se debe solicitar en una analítica los niveles serológicos de anticuerpos anti AQP4 de tipo IgG, junto con la determinación de IgG anti MOG empleando los paneles celulares de tipo *cell based assay* cuya sensibilidad es del 76,7% y especificidad del 99,8%. Idealmente se debería tomar la muestra en el brote clínico antes de iniciar el tratamiento inmunológico. Sin embargo al no disponer de ensayos de cultivo celular en todos los hospitales, el porcentaje de falsos negativos es elevado. En el hospital Río Hortega, y volviendo al caso de nuestra paciente la determinación de los niveles de IgG-AQP4 se realizó mediante técnica ELISA.

Una vez realizadas estas pruebas complementarias podemos encontrarnos ante dos situaciones:

- Pacientes con al menos una de las manifestaciones clínicas principales propuestas o “core clinical characteristics”, con exclusión de diagnósticos alternativos y detección de IgG-AQP4.
- Pacientes en los que no se han detectado niveles de IgG- AQP4 usando el mejor método disponible, pero han presentado al menos dos manifestaciones clínicas de las seis propuestas en un mismo brote o en varios y cumplen que:
 - Al menos una de las dos manifestaciones clínicas fue neuritis óptica, mielitis transversa aguda o un síndrome de área postrema
 - Alteraciones inflamatorias en RM que justifiquen la clínica [16]

En conclusión podemos diferenciar que existen dos entidades: NMOSD con anticuerpos AQP4-IgG (la mayor parte de los casos, 73-90%) y la NMOSD seronegativa, es decir, con negatividad para AQP4-IgG (10-27%) o cuyo estatus serológico no se pueda determinar [15]. Dentro de este último grupo están los falsos negativos de los métodos de detección inmunológicos y los verdaderos negativos. El pertenecer a un grupo determina diferencias en cuanto a la presentación de la enfermedad, recurrencias, gravedad e intensidad de las manifestaciones clínicas. En aquellos pacientes AQP4 positivos, la enfermedad se presenta de forma recurrente en mujeres de mayor edad. Sin embargo los pacientes AQP4 negativos son más jóvenes y presentan un curso clínico monofásico y menos intenso. Por último destacar que la prevalencia en este grupo es igual en hombres que en mujeres.

El análisis del líquido cefalorraquídeo no es imprescindible para el diagnóstico, pero sus características incluyen una pleocitosis con predominio linfocitario o monocitario, en ocasiones con proteínas elevadas y celularidad de >50 cels/mm³ [17–19] En la **Figura 1** incluida anexos se expone un resumen de los criterios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sospecha diagnóstica se realiza en base al conjunto de síntomas percibidos por los pacientes junto con los signos objetivados en la exploración. Las manifestaciones clínicas dependen de las áreas del sistema nervioso afectadas, por ello el espectro clínico de los pacientes es variado y heterogéneo.

Una vez descritos los síntomas se debe realizar una Resonancia Magnética que permita objetivar si existe o no lesión en el SNC. La RM tiene a su vez valor pronóstico ya que permite evaluar la presencia de atrofia medular, junto con la diferenciación de recaída con nuevo brote inflamatorio o lo conocido como *pseudorelapse*, definido como empeoramiento de los síntomas neurológicos similares a los preexistentes, sin nuevas áreas de desmielinización, desencadenado por alteraciones sistémicas.[20] Por ello la RM es determinante en la toma de decisiones referentes al manejo

terapéutico, pues determina la necesidad de iniciar un tratamiento del brote agudo, o una modificación de la medicación inmunosupresora en el manejo crónico de la misma. [21]

A continuación se describe el espectro de manifestaciones clínicas de la enfermedad junto sus respectivas lesiones características de Resonancia Magnética incluidas en anexos.

NEURITIS ÓPTICA

La neuritis óptica es una de las tres principales manifestaciones clínicas de la enfermedad. Generalmente, la inflamación y posterior desmielinización se produce de forma bilateral, secuencial en breve tiempo y afectándose una extensión superior a la mitad de la longitud del nervio óptico junto con el quiasma óptico, así como estructuras retroquiasmáticas y retrobulbares. Por ello, al realizar la evaluación ocular en un brote agudo con un examen de fondo de ojo, lo más probable es que éste sea normal. En la **Figura 3** incluida en los anexos se presenta la imagen de RM características de la neuritis óptica.

Se ha propuesto como valor pronóstico de la NMOSD la extensión de la afectación de la lesión en nervio óptico, junto con la determinación de la disminución de la agudeza visual medido con la reducción del espesor de las fibras retinianas (*retinal nerve fiber layer*, RNFL) mediante la tomografía de coherencia óptica (OTC). [22]

Los síntomas derivados de la inflamación del nervio óptico son: el dolor ocular incrementado con la movilización ocular; y la disminución de la agudeza visual, caracterizada por defectos altitudinales del campo visual que pueden ser uni o bilaterales. Asimismo la pérdida aguda de visión se puede acompañar por discromatopsia.

MIELITIS TRANSVERSA

La afectación medular de la NMOSD se caracteriza por lesiones inflamatorias de la sustancia gris medular, con una extensión, por lo general, de tres o más cuerpos vertebrales contiguos por lo que también se conoce como LETM (del Inglés *Longitudinally Extensive Transverse Myelitis*). Sin embargo ésta no es la norma pues, aunque de forma menos frecuente, también la mielitis puede ser de extensión longitudinal menor, conocido como STM (del inglés *Short Transverse Myelitis*) en el 20% de los pacientes.[23,24]. Clínicamente, la mielitis se caracteriza por manifestaciones de tipo sensitivo, motor y autonómico. Lo que determina la sintomatología es la localización de las lesiones a nivel medular. Las lesiones cervicales pueden producir una tetraplejía, mientras que lesiones a nivel dorsal producen una debilidad en miembros inferiores exclusivamente. [25]

A nivel motor los pacientes presentan debilidad muscular de distribución piramidal, siendo los músculos más afectados los flexores de las piernas y los extensores de los brazos. Las alteraciones

sensitivas se presentan con un “nivel medular” con síntomas sensitivos negativos como la hipoestesia, o positivos como las disestesias o hiperestesia, junto a espasmos tónicos dolorosos debido al aumento del tono muscular de forma aguda.[26]

En algunos casos los déficits funcionales sensitivos también se pueden presentar con prurito intenso, debido a la inflamación de las fibras del tracto espinotalámico. Los segmentos medulares más afectados son los cervicales y dorsales altos en forma de LETM [27]

Por último, las alteraciones del sistema nervioso autónomo asocian disfunción intestinal y alteraciones vesicales de tipo urgencia miccional e incontinencia junto con desregulación térmica.[25] En la **Figura 4** incluida en los anexos se presentan las imágenes de RM características de la afectación medular.

LESIONES CEREBRALES

Las áreas principalmente afectadas son las regiones periependimarias de los ventrículos laterales y el IV ventrículo junto con el área adyacente al acueducto de Silvio, regiones subpiales, circumventriculares y pericallosas [31] [16] [32]

La afectación cortical fue considerada como uno de los ‘red flags’ en el diagnóstico de la NMOSD. Sin embargo, se ha comprobado que la afectación cortical se produce en un 24% a 89% de los pacientes que no reciben un adecuado tratamiento inmunosupresor [28] Clínicamente, se asocia con deterioro cognitivo y disfunción de capacidades como la atención y la memoria junto con alteraciones de la capacidad ejecutiva y bradipsiquia.[29] [30]

Las lesiones cerebrales en RM pueden ser transitorias, y por ello ante la sospecha clínica se debe realizar lo antes posible la prueba de imagen para su caracterización. [33,34] Además las lesiones cerebrales en la NMOSD frecuentemente reducen su tamaño tras el brote agudo o se resuelven por completo, lo que puede ser útil en el diagnóstico diferencial con la esclerosis múltiple. [35,36] En la **Figura 5** incluida en anexos se describen las alteraciones principales.

TRONCOENCÉFALO Y SÍNDROME DEL ÁREA POSTREMA

La afectación de tronco encéfalo puede darse como manifestación única o como extensión craneal de la mielitis cervical. Puede producirse de forma aislada como primera manifestación de la enfermedad en el 7.1-10,3% de los casos; o en el transcurso de la enfermedad en el 9,4-14,5% de los pacientes[37][35] La afectación inflamatoria del tronco encéfalo puede producirse en forma de Síndrome de área Postrema; o como Síndrome Agudo de Troncoencéfalo.

– Síndrome del Área Postrema

El área postrema es una estructura localizada en el segmento distal inferior del cuarto ventrículo, situado entre la cara anterior del cerebelo y las regiones posteriores de protuberancia y bulbo raquídeo. Constituye uno de los órganos circumventriculares, caracterizados por ser estructuras formadas por tejido ependimario, de tipo neuroglial cuya función es la regulación del sistema nervioso autónomo y la regulación de la osmolaridad plasmática, la presión arterial o el reflejo emético.

La importancia de esta área en la NMOSD reside en que, como órgano circumventricular, no presenta barrera hematoencefálica y existe una importante expresión de canales de tipo AQP4. Todo ello facilita el acceso de las IgG anti AQP4 al SNC y condiciona una inflamación del área postrema, manifestándose clínicamente como hipo, náuseas y vómito incoercible [31] Las lesiones inflamatorias en esta área pueden generar disfunción residual con hipofagia, anorexia y pérdida de peso sin alteraciones del tránsito intestinal ni motilidad gástrica. [38] En el caso de nuestra paciente, la anorexia se pone de manifiesto tras uno de los brotes de actividad de la enfermedad [37].

Es imprescindible realizar un correcto diagnóstico diferencial etiológico, pues su manejo con tratamiento convencional antiemético (tal como ondasetrón o metoclopramida) no logra cesar el reflejo ya que es de base inmune. En la **Figura 6** en los anexos se muestran las lesiones en RM.

- Síndrome Agudo de Troncoencéfalo

Se puede producir una inflamación y afectación generalizada del troncoencéfalo. Los síntomas son muy variados pues en él se localizan los núcleos de sustancia negra de pares craneales, tractos y haces de sustancia blanca de conexión, la formación reticular ascendente etc. Por ello, clínicamente un síndrome agudo de tronco puede cursar con vértigo (por afectación de las vías del nervio vestibular), disfagia, ataxia (lesión de estructuras tronco-cerebelosas), alteración en los movimientos oculares (por lesiones en los núcleos de los pares III, IV y VI o de las neuronas de conexión), parálisis facial (por lesión del núcleo motor del par VII) con o sin dolor y disestesias así como hipoacusia o tinnitus.

DIENCÉFALO

La afectación diencefálica se presenta en menor número de pacientes y las lesiones pueden localizarse en tálamo, hipotálamo o las regiones periependimarias de tercer ventrículo y del acueducto de Silvio. La clínica varía desde narcolepsia e hipersomnias a obesidad con hiperfagia, alteraciones del control térmico, hiponatremia secundaria a un síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)[39,40] junto con alteraciones autonómicas como hipotensión, bradicardia y síncope [15]

Puede ocasionar cuadros clínicos graves y potencialmente mortales..[41] En la **Figura 7** en los anexos se muestran las lesiones en RM.

OTRAS MANIFESTACIONES

MIALGIAS. Ha sido descrito un caso de mialgias recurrentes en un paciente con NMOSD. Existe una forma de AQP4 presente en el músculo esquelético que puede ser diana de las IgG anti AQP4 determinando un tipo de miopatía autoinmune [42] También es posible observar en la analítica en los episodios agudos de NMOSD, una elevación transitoria de la enzima creatinquinasa. [43]

DOLOR. El dolor neuropático de la NMOSD es uno de los síntomas que mayor impacto tiene en la calidad de vida de los pacientes. Se puede presentar en forma de espasmos tónicos [44–46]; o de forma intermitente con la flexión ventral del cuello conocido como signo de Lhermitte. [47]. El dolor se debe a que los anticuerpos anti AQP4 no solo determinan inflamación y desmielinización en el SNC, sino que promueven la liberación de ATP de los astrocitos generando alodinia mecánica y prurito de características neuropáticas. [48] El tratamiento empleado está dirigido a la disminución de la transmisión glutamérgica con agonistas GABA, SNRIs y antidepresivos tricíclicos.

NMOSD EN LA INFANCIA

El NMOSD de inicio en la edad pediátrica es infrecuente, produciéndose en el 3-5% del total de casos. [49] Los criterios diagnósticos propuestos por el IPDN en 2015 han sido validados para su uso en la edad pediátrica.[50] ya que las manifestaciones clínicas son similares a las de los adultos, con predominio de síntomas visuales, motores y constitucionales (fiebre, vómitos y crisis epiléptica)[50] Una característica particular es que la afectación encefálica es frecuente como primera manifestación de la enfermedad en la infancia. Debido a que la clínica producida es de mareos, vértigos y convulsiones, requiere un diagnóstico diferencial con otras entidades frecuentes en la edad pediátrica como es el ADEM (encefalomielitis diseminada aguda) [51]

Las lesiones en neuroimagen son de distribución similar a las de inicio en edad adulta, pero con mala correlación clínico-radiológica. Es decir, la severidad de la clínica no se asocia con mayor número de lesiones inflamatorias en neuroimagen. Sin embargo, se ha objetivado que en los niños cuyas manifestaciones clínicas fueron más graves (vértigo intenso, inestabilidad en la marcha) se puede producir una elongación del espacio perivascular encefálico, principalmente en el centro semioval de los ganglios basales, proponiéndose dicha elongación como biomarcador potencial de diagnóstico y pronóstico del NMOSD pediátrico. [52] [51]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales diagnósticos diferenciales a tener en cuenta son los trastornos desmielinizantes del SNC. A continuación se van a describir las distintas entidades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial. Es importante destacar que la NMOSD tiene un curso crónico en brotes, por ello ante manifestaciones clínicas reversibles, progresivas o de resolución en pocas horas, se debe sospechar de otras etiologías (infecciones, isquemia, neoplasias o sarcoidosis) [53]

ESCLEROSIS MÚLTIPLE. La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad de base autoinmune y desmielinizante más frecuente del SNC. Constituye el primer diagnóstico diferencial a tener en cuenta pues es de evolución crónica y puede cursar en brotes de actividad como patrón clínico. Al tener bases patogénicas diferentes, los tratamientos inmunosupresores empleados en la esclerosis múltiple pueden ser perjudiciales en la neuromielitis óptica.

El diagnóstico de la EM depende de la demostración de la afectación en múltiples localizaciones del SNC (diseminación espacial) y en varios momentos diferentes en el tiempo (diseminación temporal) siguiendo los criterios de Mc Donald de 2017.

Los síntomas más frecuentes en los brotes son:

- **Neuritis óptica:** Clínicamente manifestada como dolor, intensificado con la movilización ocular y disminución de la agudeza visual monocular y de tipo retrobulbar. La extensión de la desmielinización del nervio óptico es menor que en la NMOSD, sin afectación quiasmática y con menor atrofia residual tras los brotes.
- **Mielitis transversa:** Las lesiones son longitudinales, múltiples, de extensión inferior a tres cuerpos vertebrales. Las lesiones afectan típicamente a los cordones laterales y posteriores, con predominio en médula cervical.
- Otras áreas de afectación típica de la EM en el SNC: Es característico de la EM el presentar **lesiones yuxtacorticales** junto con atrofia de la misma en la evolución de la enfermedad. El **cuerpo calloso** raramente se afecta en NMOSD, sin embargo en la EM es característica su afectación en la EM de larga evolución. Por último es característico un patrón radiológico conocido como **dedos de Dawson**, que corresponde a lesiones desmielinizantes perpendiculares a los ventrículos laterales.

Los patrones de realce del contraste, junto con la distribución de las lesiones y la atrofia cortical son característicos de la EM, y aunque no específicos, permiten el diagnóstico diferencial con la NMOSD. No obstante, debido a la importancia de un diagnóstico diferencial entre ambas se han publicado los criterios de Cacciaguerra (son criterios de neuroimagen); cumpliendo dos de de cinco, permiten la diferenciación de la NMOSD de la EM con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 82%[21,49]

En las **figuras** incluidas en anexos se muestran las lesiones típicas de la EM en RM. Además, la identificación de Bandas Oligoclonales (BOC) de inmunoglobulina G (IgG) en LCR constituye una ayuda para el diagnóstico de la EM.

ENFERMEDAD ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-MOG. La MOG o glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos es un componente de membrana de la mielina. En la enfermedad asociada a anticuerpos anti-MOG se producen inmunoglobulinas contra este componente en el SNC, detectables mediante ensayos de cultivo celular o *cell based assays* (CBA) que producen distintos síndromes clínicos generalmente, de curso recurrente [54] caracterizados por desmielinización y daño axonal.

Aunque la forma de presentación de inicio más frecuente de esta patología en la edad pediátrica es la ADEM, [54] actualmente se está estudiando el rol patogénico y la asociación de los anticuerpos anti MOG con enfermedades como las encefalitis en la edad pediátrica [55], la NMOSD con IgG anti AQP4 negativos, ADEM... [56]

La MOGAD o *myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease* es un diagnóstico diferencial a tener en cuenta con la NMOSD ya que las manifestaciones principales en adultos son la neuritis óptica retrobulbar bilateral con importante edema, sin afectación quiasmática; junto con mielitis transversa de extensión inferior a tres cuerpos vertebrales. La localización de la mielitis suele ser en segmentos medulares caudales como el cono medular, pero con una resolución completa sin secuelas atróficas tras el brote agudo [21] En la **Figura 15** incluida en los Anexos se muestran las lesiones características de MOGAD en RM.

El papel de la resonancia magnética en el diagnóstico diferencial entre NMOSD y MOGAD no es del todo útil, sino que debemos basarnos en los criterios propuestos en 2018 por Jarius et al.[57] para su diagnóstico:

- Neuritis óptica, mielitis o encefalitis troncoencefálica monofásica o recurrente o cualquier combinación de estos síndromes, junto con
- Hallazgos electrofisiológicos (potenciales visuales evocados en neuritis óptica asilada) o Resonancia Magnética compatible con desmielinización del sistema nervioso central (SNC)
- Seropositividad en ensayos de cultivo celular (CBA) para anticuerpos tipo IgG anti MOG [57]

OTROS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Enfermedades autoinmunes. Es importante realizar diagnóstico diferencial con las enfermedades autoinmunes capaces de ocasionar clínica o imágenes de Resonancia Magnética similares a las de la NMOSD como son: el Lupus Eritematoso Sistémico, la Sarcoidosis, el síndrome de Sjögren o la enfermedad de Behçet.

Síndromes paraneoplásicos. En ocasiones la NMOSD puede constituir un síndrome paraneoplásico. Debemos sospecharlo en pacientes ancianos con historia de neoplasias previas, que debutan con una mielitis transversa o neuritis óptica y tienen una base inmune, por anticuerpos onconeuronales. Las neoplasias que con mayor frecuencia se asocian con NMOSD como síndrome paraneoplásico son el cáncer de mama y el cáncer de pulmón.[58]

EMDA. La encefalomiелitis diseminada aguda (por sus siglas EMDA o ADEM en inglés) es una patología de presentación frecuente en la edad pediátrica y adultos jóvenes. Se caracteriza por una desmielinización monofásica del sistema nervioso central, por lo general precedida por un estímulo desencadenante (infecciones o vacunación). [56]

Para realizar el diagnóstico de ADEM se deben cumplir los criterios propuestos en 2013 por Krupp et al. en la que la encefalopatía no explicada por fiebre se debe seguir de resolución tanto clínica como radiológica de las lesiones de neuroimagen. La RM característica muestra lesiones hiperintensas en secuencias T2/FLAIR, grandes de diámetro superior a 1-2 cm multifocales, bilaterales distribuidas tanto supra como infratentoriales que afectan a la sustancia negra y blanca de la corteza cerebral. La distribución de contraste sigue un patrón perivenular no confluyente (a diferencia de la esclerosis múltiple que presenta patrón perivenular confluyente, como el de los dedos de Dawson)[56,59]

TRATAMIENTO

El tratamiento implica dos tipos de estrategias:

1.- TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS AGUDOS. Los episodios neurológicos agudos se tratan con corticoides parenterales a altas dosis. El fármaco indicado es la metilprednisolona, a dosis de 1 gr al día durante 5 días. Si el tratamiento se inicia de forma precoz, está asociado a un mejor pronóstico. Existe un pequeño estudio de 32 pacientes con neuritis óptica en los cuales, iniciado el tratamiento en los primeros 4 días de la clínica, se asocia a un mejor pronóstico funcional a largo plazo.[60] Sin existir estudios en dicho sentido, si existe una recaída precoz tras el tratamiento con corticoides, grupos de expertos aconsejan otros tratamientos como la plasmaféresis.

2.- TRATAMIENTO DE PREVENCIÓN DE LAS RECAÍDAS.

FÁRMACOS TRADICIONALES: Previo al año 2019, en base a estudios retrospectivos o series de casos sin controles, se han utilizado fármacos como la azatioprina, el micofenolato mofetilo o el rituximab y, más recientemente, el tocilizumab.

- El rituximab es un anticuerpo monoclonal CD20, que produce depleción de los linfocitos B. Su eficacia es independiente de la positividad o negatividad de los anticuerpos AQP4.
- La azatioprina y el micofenolato mofetilo son inmunosupresores “no selectivos”. Estudios retrospectivos concluyen con la existencia de una disminución de la tasa de recaídas anualizadas. Existe un estudio comparativo entre azatioprina, rituximab y micofenolato mofetilo, que concluye que, de los tres, el menos eficaz es la azatioprina. Otro estudio indica la superioridad del rituximab en relación con los otros dos fármacos.
- Tocilizumab: es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de la IL-6 y bloquea la señal de dicha interleucina. Existen estudios retrospectivos que avalan su uso en esta patología.

Aún así, el uso de estos fármacos es de tipo “off-label” al no existir por el momento su aprobación específica para el NMSOD.

-NUEVOS FÁRMACOS. El avance en la patogenia de la enfermedad ha permitido el desarrollo de varias líneas de tratamiento en este proceso. Existen tres fármacos aprobados inicialmente por la FDA en los últimos tres años, con uso específico en la NMOSD: eculizumab (aprobado también por la EMA), inebilizumab (pendiente aprobación por la EMA) y satralizumab (aprobado por la EMA y por la Agencia Española del Medicamento).

Existen en desarrollo otros fármacos como el aquaropumab, bortezomib, ravulizumab, sivelestat y ublituximab. Igualmente se encuentra en estudio el trasplante de células madre hematopoyéticas para casos graves refractarios. En cualquier caso, existen aún varios problemas sin resolver en relación con el tratamiento: La eficacia parece mayor en las formas sero-positivas, no hay datos de seguridad ni eficacia a largo plazo con los nuevos fármacos, el eculizumab sólo ha sido ensayado en pacientes seropositivos y por último que son fármacos de alto coste (más de 300.000 euros/año por paciente para el eculizumab).[61]

CONCLUSIONES

La neurología es una de las especialidades en medicina en las que la correcta determinación de las manifestaciones clínicas permite generar una sospecha topográfica y en base a ello, una aproximación diagnóstica. No hay diagnóstico de NMOSD sin un episodio focal neurológico, por ello la clínica es fundamental.

Los síntomas de la NMOSD no solo tienen repercusiones a nivel neurológico, sino que condicionan un importante deterioro funcional a nivel físico, emocional y cognitivo, determinando por tanto una

disminución importante de la calidad de vida de los pacientes. A mayor número de brotes, mayor es el deterioro funcional.

El caso de la paciente fue catalogado inicialmente como vasculitis del SNC, ya que el conocimiento de la enfermedad en el momento del diagnóstico no era tan extenso como en el momento actual. Destacar que no todo lo que aparece en la literatura es aplicable en la práctica clínica, estando condicionado por la disponibilidad de los hospitales de pruebas diagnósticas y tratamientos.

Por último señalar que aunque no se conoce el mecanismo que actúa como desencadenante del fenómeno autoinmune, se sabe que existe susceptibilidad genética y por ello las líneas de investigación de cara a perspectivas futuras están encaminadas a detectar pacientes con riesgo de desarrollarla.

BIBLIOGRAFIA

1. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:20-39.
2. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, Schneider R, Armstrong D, Tyrrell PN, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 2006;54:1291-7.
3. Arias M. De la enfermedad de Devic al “espectro de la neuromielitis óptica”: una historia inconclusa que se extiende a lo largo de tres siglos. :8.
4. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation* 2013;10:8.
5. Acchiote P. Sur un cas de neuromyéélite subaiguë ou maladie de Devic. *Rev Neurol.* 1907;15:775-7.
6. Matiello M, Jacob A, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Current Opinion in Neurology* 2007;20:255-60.
7. Yan Y, Li Y, Fu Y, Yang L, Su L, Shi K, et al. Autoantibody to MOG suggests two distinct clinical subtypes of NMOSD. *Sci China Life Sci* 2016;59:1270-81.
8. Glia — more than just brain glue | Nature [Internet]. [citado 2022 abr 7];Available from: <https://www.nature.com/articles/457675a>
9. Mitsdoerffer M, Kuchroo V, Korn T. Immunology of neuromyelitis optica: A T cell–B cell collaboration. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1283:57-66.

10. Hoshino Y, Noto D, Sano S, Tomizawa Y, Yokoyama K, Hattori N, et al. Dysregulated B cell differentiation towards antibody-secreting cells in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Journal of Neuroinflammation* 2022;19:6.
11. Specialized Membrane Domains for Water Transport in Glial Cells: High-Resolution Immunogold Cytochemistry of Aquaporin-4 in Rat Brain | *Journal of Neuroscience* [Internet]. [citado 2022 abr 7]; Available from: <https://www.jneurosci.org/content/17/1/171.long>
12. Bukhari W, Barnett MH, Prain K, Broadley SA. Molecular Pathogenesis of Neuromyelitis Optica. *Int J Mol Sci* 2012;13:12970-93.
13. Tugizova M, Vlahovic L, Tomczak A, Wetzel NS, Han MH. New Therapeutic Landscape in Neuromyelitis Optica. *Curr Treat Options Neurol* 2021;23:13.
14. S.L.U 2022 Viguera Editores. Fisiopatología de los transportadores de glutamato y de glicina: nuevas dianas terapéuticas: *Neurología.com* [Internet]. [citado 2022 abr 16]; Available from: <http://www.neurologia.com/articulo/2018067>
15. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis | *RadioGraphics* [Internet]. [citado 2022 abr 3]; Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.2018170141>
16. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-89.
17. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *European Journal of Neurology* 2010;17:1019-32.
18. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol* 2004;251:47-52.
19. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-1107.
20. Kessler RA, Mealy MA, Levy M. Early indicators of relapses vs pseudorelapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e269.
21. A window into the future? MRI for evaluation of neuromyelitis optica spectrum disorder throughout the disease course - Jacqueline M. Solomon, Friedemann Paul, Claudia Chien, Jiwon Oh, Dalia L. Rotstein, 2021 [Internet]. [citado 2022 abr 7]; Available from:

https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17562864211014389?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&

22. Oertel FC, Zimmermann H, Paul F, Brandt AU. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica spectrum disorders: potential advantages for individualized monitoring of progression and therapy. *EPMA Journal* 2018;9:21-33.
23. Short Myelitis Lesions in Aquaporin-4-IgG–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders | Geriatrics | JAMA Neurology | JAMA Network [Internet]. [citado 2022 abr 7]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/1921781>
24. Contentti EC, Rojas JI, Cristiano E, Marques VD, Flores-Rivera J, Lana-Peixoto M, et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* [Internet] 2020 [citado 2022 abr 7];45. Available from: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(20\)30503-4/fulltext#relatedArticles](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(20)30503-4/fulltext#relatedArticles)
25. West TW. Transverse Myelitis — a Review of the Presentation, Diagnosis, and Initial Management. *Discovery Medicine* 2013;16:167-77.
26. Asseger S, Cooper G, Paul F. Pain in NMOSD and MOGAD: A Systematic Literature Review of Pathophysiology, Symptoms, and Current Treatment Strategies. *Front Neurol* 2020;11:778.
27. Carnero Contentti E, Leguizamón F, Colla Machado PE, Alonso R. Neuromielitis óptica: actualización clínica y terapéutica. *Neurol Arg* 2013;5:259-69.
28. : : JCN:: *Journal of Clinical Neurology* [Internet]. [citado 2022 abr 3]; Available from: <https://www.thejcn.com/DOIx.php?id=10.3988/jcn.2016.12.2.188>
29. Oertel FC, Schließert J, Brandt AU, Paul F. Cognitive Impairment in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Review of Clinical and Neuroradiological Features. *Front Neurol* 2019;10:608.
30. Meng H, Xu J, Pan C, Cheng J, Hu Y, Hong Y, et al. Cognitive dysfunction in adult patients with neuromyelitis optica: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017;264:1549-58.
31. Bradl M, Reindl M, Lassmann H. Mechanisms for lesion localization in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology* 2018;31:325-33.
32. Neuromyelitis optica spectrum disorders - *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. [citado 2022 abr 3]; Available from: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(20\)30561-X/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(20)30561-X/fulltext)

33. Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Lennon VA, et al. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Annals of Neurology* 2010;68:757-61.
34. Salama S, Khan M, Shanechi A, Levy M, Izbudak I. MRI differences between MOG antibody disease and AQP4 NMOSD. *Mult Scler* 2020;26:1854-65.
35. Kim W, Kim SH, Huh SY, Kim HJ. Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Multiple Sclerosis International* 2012;2012:e735486.
36. Kim SH, Huh SY, Hyun JW, Jeong IH, Lee SH, Joung A, et al. A Longitudinal Brain Magnetic Resonance Imaging Study of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *PLOS ONE* 2014;9:e108320.
37. Shosha E, Dubey D, Palace J, Nakashima I, Jacob A, Fujihara K, et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG–positive NMOSD. *Neurology* 2018;91:e1642-51.
38. Aquaporin-4 autoantibody: a neurogenic cause of anorexia and weight loss - FUNG - 2012 - *Developmental Medicine & Child Neurology* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 2022 abr 4]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.2011.04099.x>
39. Jin S, Long Z, Wang W, Jiang B. Hyponatremia in neuromyelitis optica spectrum disorders: Literature review. *Acta Neurologica Scandinavica* 2018;138:4-11.
40. Tsagkas C, Schäfer S, Baumgartner A, Müller J, Sinnecker T, Mehling M, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and hypothalamic hypocortisolism in neuromyelitis optica. *The Lancet* 2021;397:2194.
41. Etemadifar M, Nouri H, Khorvash R, Salari M, Ghafari K, Aghababae A. Frequency of diencephalic syndrome in NMOSD. *Acta Neurol Belg* [Internet] 2021 [citado 2022 abr 4]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01792-1>
42. Guo Y, Lennon VA, Popescu BFGH, Grouse CK, Topel J, Milone M, et al. Autoimmune Aquaporin-4 Myopathy in Neuromyelitis Optica Spectrum. *JAMA Neurology* 2014;71:1025-9.
43. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later - Pittock - 2016 - *Annals of the New York Academy of Sciences* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 2022 abr 4]; Available from: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.12794>
44. Qian P, Lancia S, Alvarez E, Klawiter EC, Cross AH, Naismith RT. Association of Neuromyelitis Optica With Severe and Intractable Pain. *Archives of Neurology* 2012;69:1482-7.

45. Pain, Depression, and Quality of Life in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder | Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation [Internet]. [citado 2022 abr 4];Available from: <https://nn.neurology.org/content/8/3/e985.long>
46. Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life A cross-sectional study. *Neurology* 2011;77:652-8.
47. Bradl M, Kanamori Y, Nakashima I, Misu T, Fujihara K, Lassmann H, et al. Pain in neuromyelitis optica—prevalence, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol* 2014;10:529-36.
48. Ishikura T, Kinoshita M, Shimizu M, Yasumizu Y, Motooka D, Okuzaki D, et al. Anti-AQP4 autoantibodies promote ATP release from astrocytes and induce mechanical pain in rats. *Journal of Neuroinflammation* 2021;18:181.
49. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents | Neurology [Internet]. [citado 2022 abr 7];Available from: https://n.neurology.org/content/87/9_Supplement_2/S59
50. Chitnis T, Ness J, Krupp L, Waubant E, Hunt T, Olsen CS, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. *Neurology* 2016;86:245-52.
51. Chitnis T, Ness J, Krupp L, Waubant E, Hunt T, Olsen CS, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. *Neurology* 2016;86:245-52.
52. Identification of the clinical and neuroimaging characteristics in children with neuromyelitis optica spectrum disorders: a case series - Zhang - *Translational Pediatrics* [Internet]. [citado 2022 abr 4];Available from: <https://tp.amegroups.com/article/view/80176/html#B28>
53. Ferrán C, Pedemonte V, Turcatti E, González G. *NEUROMIELITIS ÓPTICA*. 2019;6.
54. Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. *Biomedicines* 2019;7:42.
55. Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernandez E, Sepulveda M, Ruiz-Garcia R, Muñoz-Batista M, et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. *The Lancet Neurology* 2020;19:234-46.
56. Höftberger R, Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Handb Clin Neurol* 2018;145:263-83.

57. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation* 2018;15:134.
58. AQP4-IgG positive paraneoplastic NMOSD: A case report and review - PubMed [Internet]. [citado 2022 abr 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34520629/>
59. The spectrum of immune-mediated and inflammatory lesions of the brainstem | Neurology [Internet]. [citado 2022 abr 19]; Available from: <https://n.neurology.org/content/93/9/390.abstract>
60. Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, Paul F, Bialer O, Bach M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* [Internet] 2019 [citado 2022 abr 30];6. Available from: <https://nn.neurology.org/content/6/4/e572>
61. Held F, Klein AK, Berthele A. Drug Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Out with the Old, in with the New? *Immunotargets Ther* 2021;10:87-101.
62. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenembaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 2015;84:1165-73.
63. Dutra BG, da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis. *RadioGraphics* 2018;38:169-93.
64. Etemadifar M, Ashourizadeh H, Nouri H, Kargaran PK, Salari M, Rayani M, et al. MRI signs of CNS demyelinating diseases. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* [Internet] 2021 [citado 2022 abr 18];47. Available from: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(20\)30739-2/fulltext](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(20)30739-2/fulltext)
65. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS: MAGNIMS CONSENSUS GUIDELINES. *Lancet Neurol* 2016;15:292-303.

Figura 1

Resumen de los criterios diagnósticos de NMOSD, vigentes actualmente

Table 1: 2015 IPND Criteria for NMOSD**Diagnostic criteria for patients with AQP4-IgG–positive status**

At least one core clinical characteristic

AQP4-IgG–positive status

Exclusion of alternative diagnoses

Diagnostic criteria for patients with AQP4-IgG–negative or unknown status

At least two core clinical characteristics occurring as a result of one or more clinical attacks and all of the following requirements:

At least one core clinical characteristic must be optic neuritis, acute myelitis with LETM, or area postrema syndrome

Dissemination in space (two or more different core clinical characteristics)

MR imaging requirements, as applicable

AQP4-IgG–negative status or testing unavailable

Exclusion of alternative diagnoses

Core clinical characteristics

Optic neuritis; acute myelitis; area postrema syndrome (hiccups; nausea and vomiting); acute brainstem syndrome; symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MR imaging lesions; symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical brain lesions

MR imaging requirements for patients with AQP4-IgG–negative or unknown status

Acute optic neuritis (requires one of the following):

Brain MR imaging showing normal findings or only nonspecific white matter lesions

Optic nerve MR imaging showing a T2-hyperintense lesion or a T1 gadolinium-enhancing lesion extending over more than one-half of the optic nerve length or involving the optic chiasm

Acute myelitis (requires one of the following):

Lesion extending over three or more contiguous segments (LETM)

Spinal cord atrophy involving three or more contiguous segments

Area postrema syndrome

Dorsal medulla/area postrema lesion

Acute brainstem syndrome

Periependymal brainstem lesions

Figura 2

En esta imagen se muestran en secuencias de Resonancia Magnética, las áreas del SNC predominantemente afectadas en la NMOSD. En la fila superior, y rodeado por las líneas de color rojo, se detalla las áreas con mayor concentración de canales de tipo AQP4. En la fila inferior, las imágenes mostradas son de pacientes con NMOSD en las que las áreas hiperintensas en secuencias FLAIR coinciden con las áreas de máxima expresión de canales de Aquaporina 4. [15]

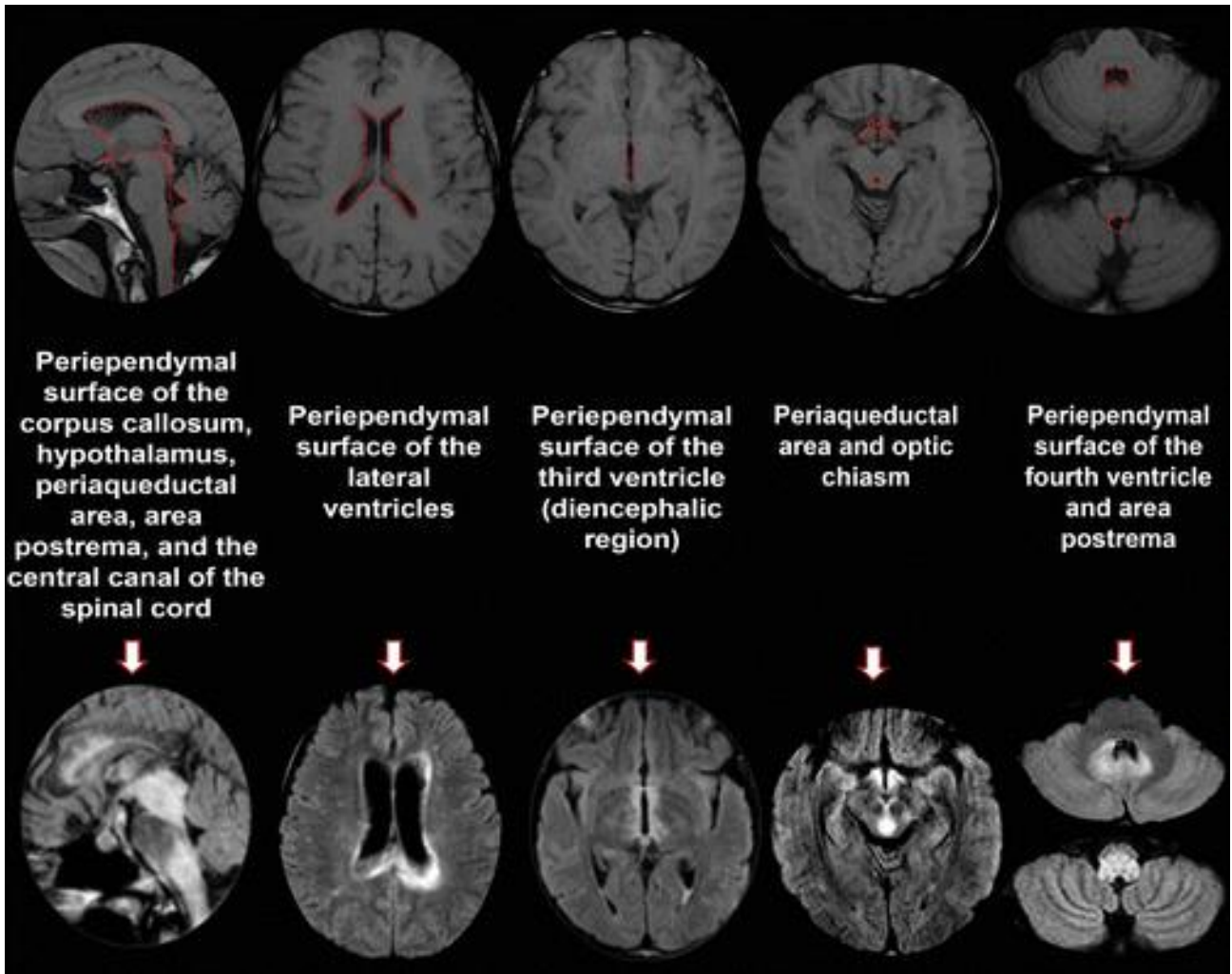


Figura 3

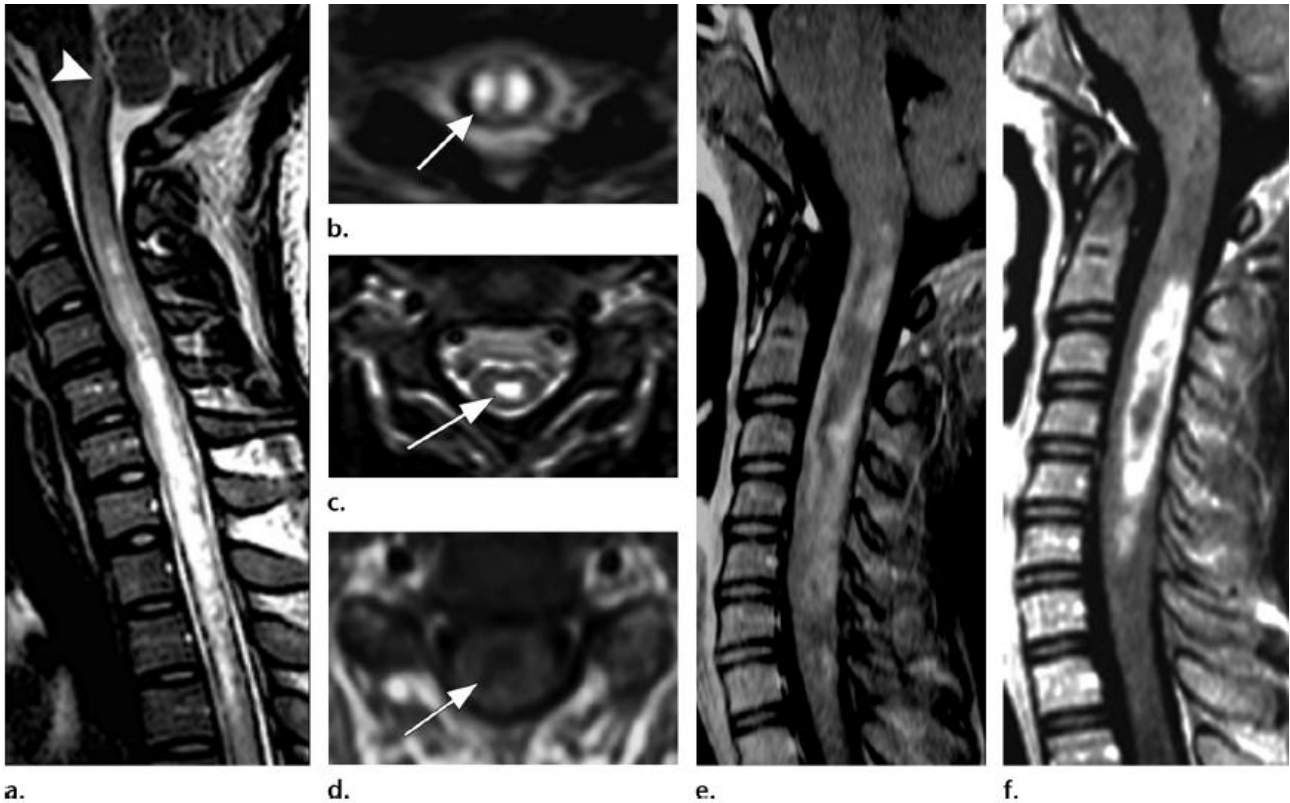
Lesiones en RM de neuritis óptica: Las imágenes en Resonancia Magnética realizadas con gadolinio varían en función del periodo de la enfermedad que nos encontremos, en tanto que en un brote inflamatorio el nervio óptico aparece engrosado e hiperintenso en T2 y realzado en secuencias en T1 con gadolinio; mientras que, durante los periodos de remisión clínica lo característico es la atrofia del mismo y la hiperintensidad variable en T2. [15]

En esta imagen se muestra en un corte axial de RM unos nervios ópticos engrosados con lesiones hiperintensas en secuencias T2, correspondientes a un brote inflamatorio.



Figura 4

Las imágenes obtenidas en RM de una mielitis transversa son de dos tipos: en la mielitis en fase aguda las lesiones inflamatorias se presentan como zonas edematosas, hipointensas en secuencias T1 con captación de contraste irregular y parcheada con realce en forma de anillo, y como lesiones punteadas e hiperintensas (del inglés *spotty lesions*) en secuencias T2 que se corresponden con las lesiones hipointensas de las imágenes en T1. [15]



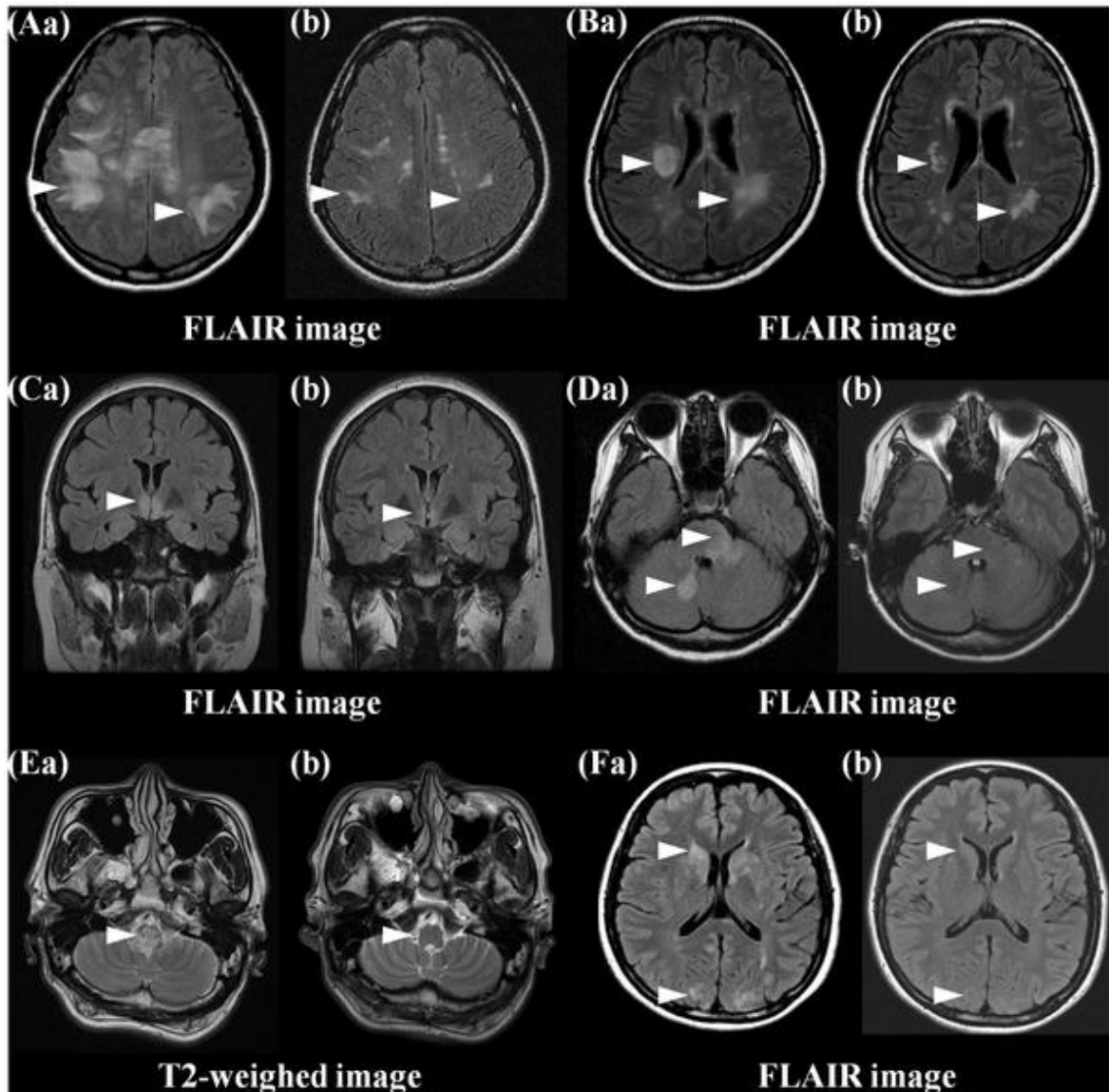
En la Imagen **a.** se muestra un corte sagital de RM potenciada en T2 con LETM y extensión al área postrema. En la imagen **b. y c.** se ve en un corte coronal de RM la lesión medular con distribución medular central parcheada. La imagen **d.** es un corte coronal de ME en T1 que muestra la hipointensidad central medular. Las imágenes **e. y f.** muestran una lesión hiperintensa en T2 con afectación de cinco cuerpos vertebrales, correspondiente a un LETM[15]

La hipointensidad en T1 en medula espinal que afecta a tres o más cuerpos vertebrales es por tanto característica de los brotes agudos inflamatorios. Generalmente, estas lesiones después del brote remiten a lesiones con menor extensión tras el tratamiento; sin embargo en los casos de mielitis recurrente es característica la atrofia de la médula, con la consecuente disfunción neurológica. [63] Por ello, es importante el momento de la realización de la resonancia magnética para confirmar la clínica de forma rápida.

Además debido a que las lesiones en el brote agudo se modifican a lo largo de los 12 meses posteriores a la misma, realizar una RM de seguimiento puede ser útil para determinar las lesiones en fase de secuela y, en caso de un nuevo brote, poder distinguir las lesiones agudas de las crónicas. [21]

Figura 5

Las imágenes cerebrales características de la NMOSD en RM en secuencias potenciadas en T2 empleando contraste con gadolinio, se muestran como lesiones hiperintensas grandes y confluentes en la sustancia blanca y alrededor del cuerpo caloso junto con realce de contraste parcheado en las zonas adyacentes a la desmielinización, patrón conocido como realce en forma de nube o *cloud like enhancement*. [54]



Las lesiones mostradas en la imagen superior corresponden a la localización típica de las lesiones cerebrales en RM. Característicamente hiperintensas, periependimarias confluentes y subcorticales así como con localización en diencefalo y troncoencéfalo. Se tomaron las imágenes de RM en secuencias FLAIR/T2 b. en el seguimiento, tres meses después del brote agudo que corresponderían a las imágenes Aa, Ba, Ca, Da Ea y Fa. Con ello vemos la reducción en tamaño e intensidad en la mayoría de las lesiones hemisféricas. [36]

Figura 6

La imagen característica de la afectación del Área Postrema en RM es una hiperintensidad de tipo lineal, en secuencias FLAIR y T2 con realce variable en T1. [15]

Las lesiones en el área postrema tienen la peculiaridad de que la inflamación mediada por la autoinmunidad, no genera necrosis y por tanto no hay lesiones cavitadas. [21]

En esta imagen, que corresponde a la RM en secuencia T2 de la paciente del caso realizada en el ingreso cuando presentaba depresión respiratoria, náuseas, alteraciones del control de la temperatura etc. Se muestran en el plano sagital, lesiones hiperintensas en bulbo raquídeo y diencefalo, correspondientes al área postrema y tálamo respectivamente.

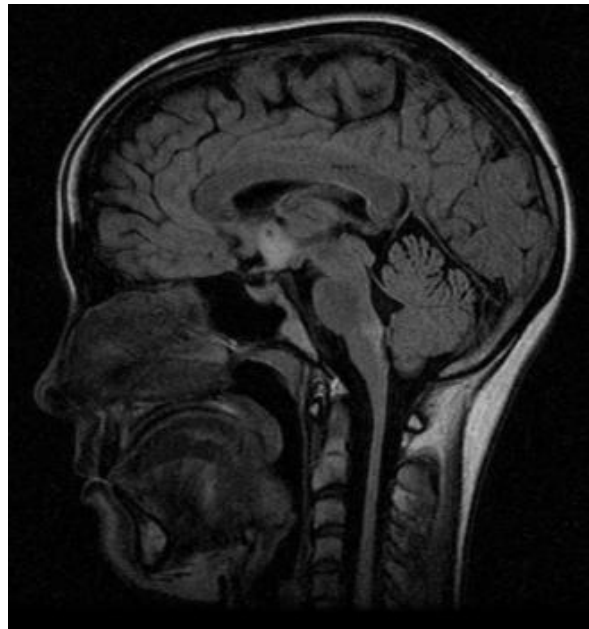
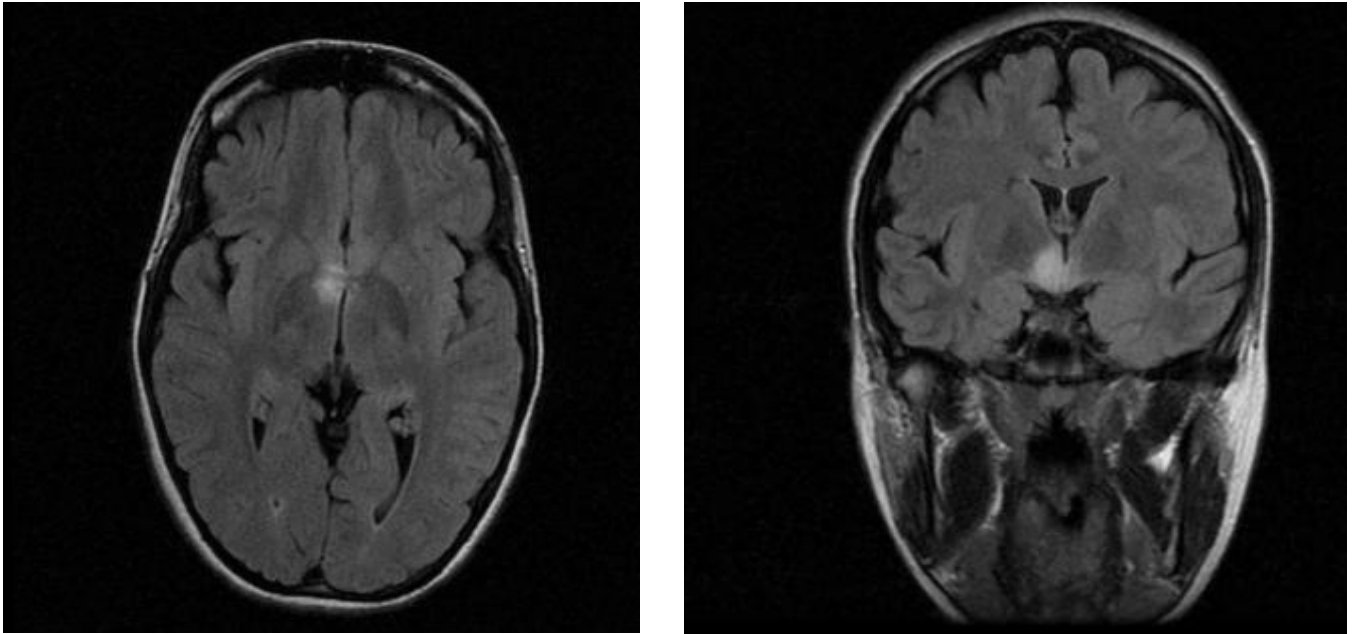


Figura 7

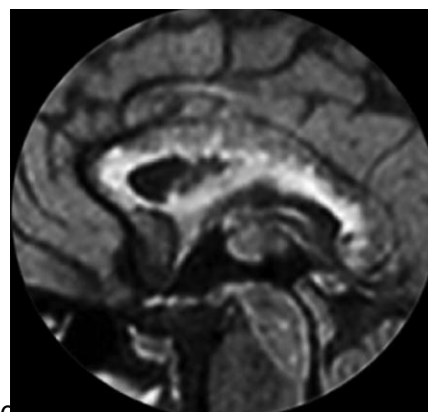
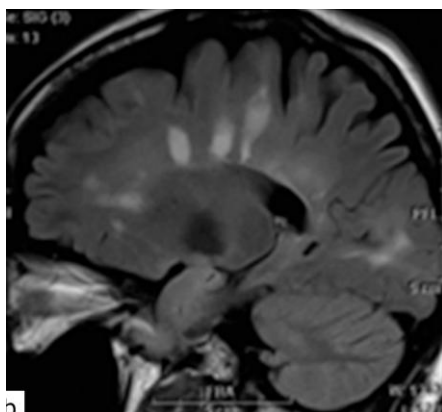
Las imágenes corresponden a las secuencias de Resonancia Magnética de la paciente del caso, en el que con cortes axiales y coronales (de izquierda a derecha respectivamente) se muestran lesiones hiperintensas de localización diencefálica en imágenes potenciadas en T2.



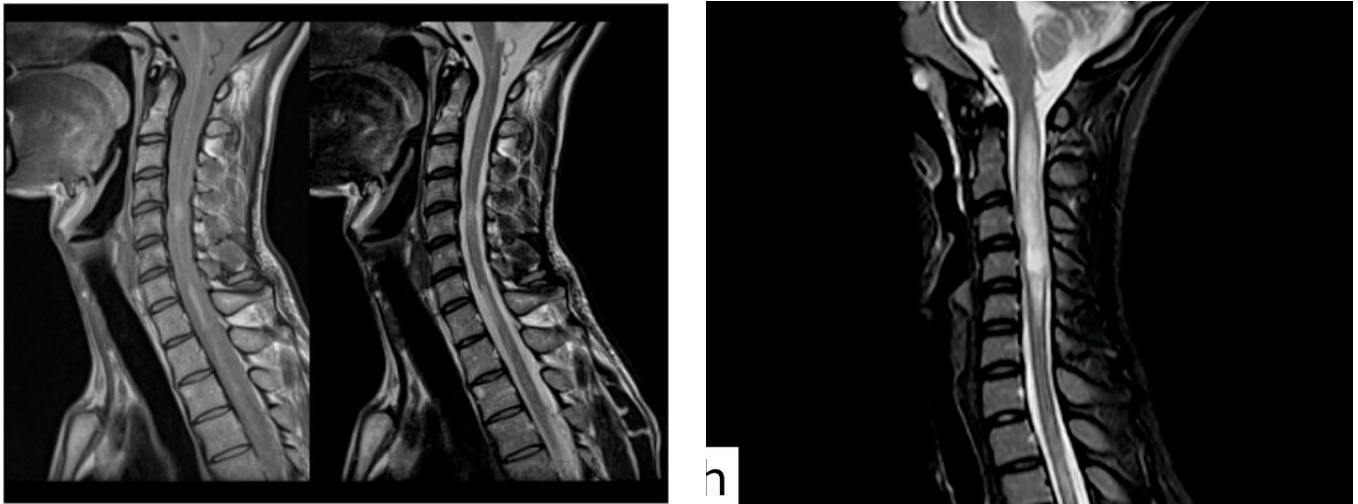
Figuras 8-14

A continuación se muestran la comparación de los distintos patrones de afectación de EM con la NMOSD.

Cuerpo calloso: En la imagen de la derecha se ve la distribución de las lesiones en NMOSD periventriculares con patrón “marmolado” periventriculares; en la izquierda [63] vemos la distribución típica de la EM pericallosa en forma de dedos de Dawson[64].



Mielitis transversa: En la imagen de la derecha se ve la lesión conocida como LETM de la NMOSD, afectación superior a 3 cuerpos vertebrales hiperintensa en T2 [64]; en la imagen de la izquierda vemos el patrón de mielitis típico de la EM de extensión menor y parcheada[65]. La médula cervical es la región más afectada y presentan de forma característica un patrón de realce de contraste en forma nodular o de anillo; las lesiones tras el brote agudo de mielitis tienden a la resolución completa.



Neuritis óptica: La imagen obtenida en RM empleando gadolinio-DTPA muestra típicamente lesiones hiperintensas en cortes axiales de RM potenciadas en T2 con hipointensidad variable en T1 y edema monocular en la caso de la EM (imagen A.) Y la comparación con la imagen de RM característica de la neuritis óptica de la NMOSD, con afectación quiasmática (imagen B.)

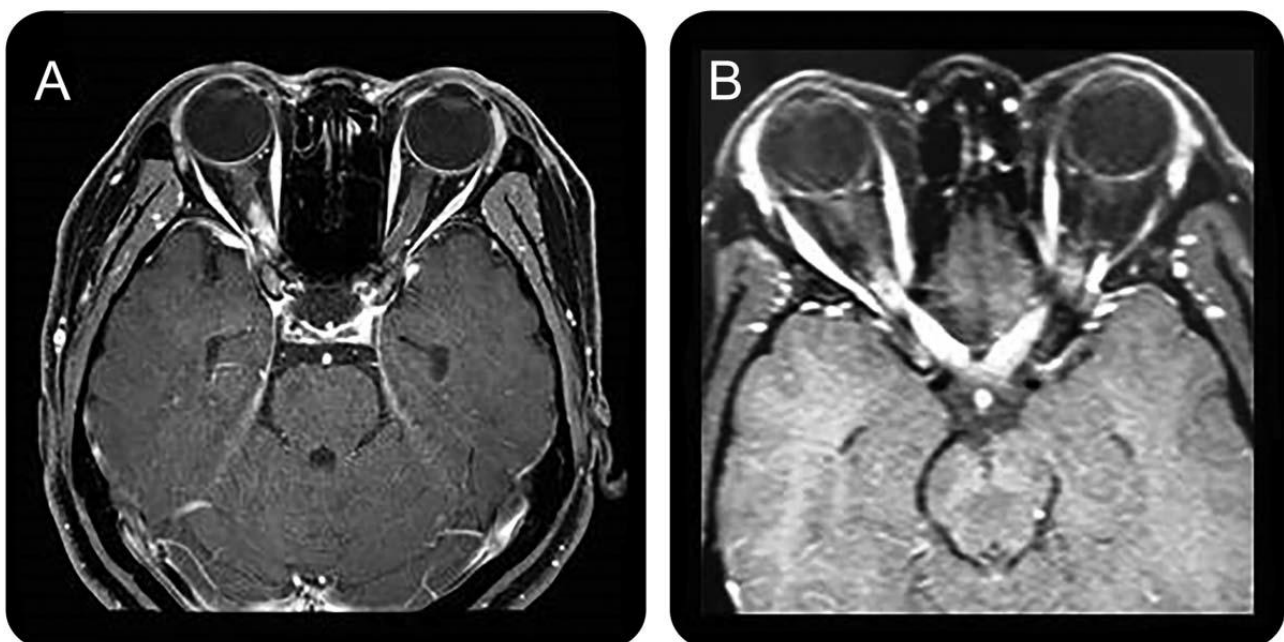
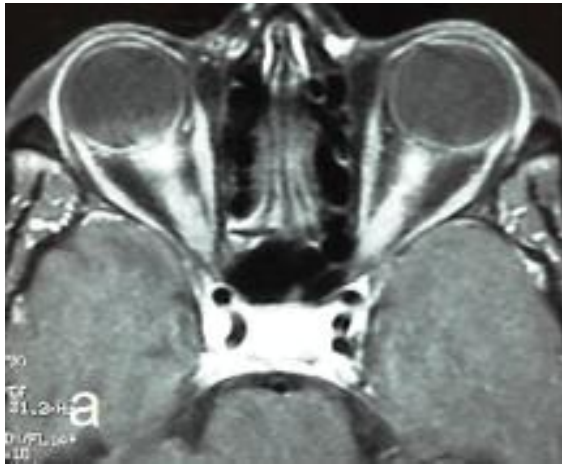


Figura 15

A continuación se muestran imágenes de RM de la distribución característica de las lesiones en la MOGAD: en la imagen de la izquierda se ve en un corte axial con secuencia en T1 una hiperintensidad longitudinal extensa de ambos nervios ópticos en un paciente con neuritis óptica; en la imagen de la derecha puede verse en un plano sagital de secuencia T2/FLAIR una lesión hiperintensa de bordes mal definidos en bulbo raquídeo. [54]



Autora: Esther Garcia Madrazo **Tutora:** Dra. María Isabel Yugueros Fernández
Servicio de Neurología-Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid

01. Introducción

El Trastorno de Espectro Neuromielitis Óptica (NMOSD) es una patología **neurológica grave**, de **base inmune**, con un aumento de su prevalencia en la actualidad (o descripción de casos) condicionados por un mayor conocimiento, tanto fisiopatológico como clínico, de la misma. La afectación, especialmente de **población joven**, provoca secuelas neurológicas potencialmente graves que pueden condicionar un déficit funcional muy severo e incluso la muerte. La implicación de la **inmunidad tanto humoral como celular** condiciona las estrategias terapéuticas en desarrollo. La mayor sensibilidad de los criterios diagnósticos actuales se basa en el mejor conocimiento clínico de la enfermedad y el correlato anatómico confirmado con técnicas de neuroimagen. El apoyo diagnóstico de la determinación de **anticuerpos AQP4**, sin explicar de forma completa la patogenia de la enfermedad, han supuesto un avance en el conocimiento del proceso y su separación definitiva de otro tipo de patologías desmielinizantes como la Esclerosis Múltiple.

02. Objetivo

- Descripción de un **caso clínico**, con la finalidad de exponer el reto diagnóstico que supone la enfermedad.
- Realizar una **discusión** del mismo mediante una **revisión bibliográfica** ofreciendo una actualización y **guía** para el **diagnóstico**, mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico diferencial y tratamiento de la NMOSD.

03. Materiales y métodos

Caso clínico de una paciente del Hospital Universitario Río Hortega (HURH) en seguimiento por la doctora Yugueros.

Revisión de **bases de datos** de información clínica:

- PubMed
- Google Scholar
- Up to Date

Se emplearon los términos "Devic disease" "neuromyelitis optica spectrum disorders" "neuromyelitis optica" "aquaporin 4 antibody" con los filtros "Full text", "5 years" "15 years" en idioma inglés.

Bibliografía

- Held F, Klein AK, Berthel A. Drug Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Out with the Old, in with the New? Immunotargets Ther. 2021;10:87-101.
- Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis | Radiographics [Internet]. [citado 2022 abr 3]; Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rj.201870141>
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015;85:177-86.

04. Caso clínico

Mujer de 29 años en seguimiento en las consultas de neurología desde los 6 años por presentar cuatro episodios de clínica neurológica con lesiones inflamatorias en SNC objetivadas mediante RM (neuritis óptica, síndrome troncoencefálico, lesiones medulares inflamatorias...) que fueron catalogadas como "vasculitis del SNC" y tratadas con corticoides. Pese al tratamiento, la paciente continuó presentando brotes; no fue hasta 2016 cuando tras un nuevo episodio de síndrome troncoencefálico junto a clínica de afectación medular (disfagia de aparición brusca, pérdida de fuerza y sensibilidad en extremidad superior izquierda junto con paresia facial izquierda y depresión respiratoria), que la sospecha diagnóstica se orientó hacia un caso de espectro de manifestaciones de tipo neuromielitis óptica.

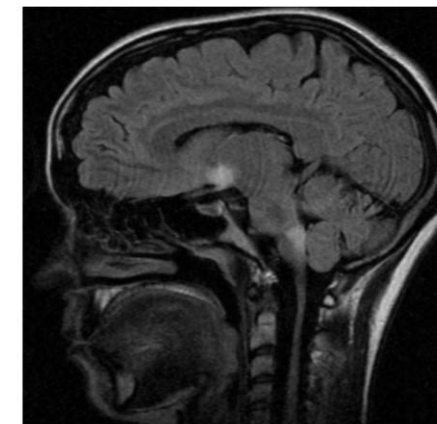


Figura 1. Imagen de RM en secuencia sagital T2 sin contraste, al ingreso

05. Pruebas complementarias

- **Análítica** completa con hemograma, bioquímica, biomarcadores séricos e inmunológicos (ANA, ANCAS, anticardiolipina), IgG anti AQP4 y anti MOG y serología para enfermedades infecciosas (VHS, VIH, VHC, T. Pallidum, CMV, Brucella, Borrelia).
- **Análisis LCR:** Normal. Solicitud de IgG anti AQP4 y anti MOG, ambas negativas
- **Resonancia Magnética:** Cerebral y medular completa, con y sin contraste.

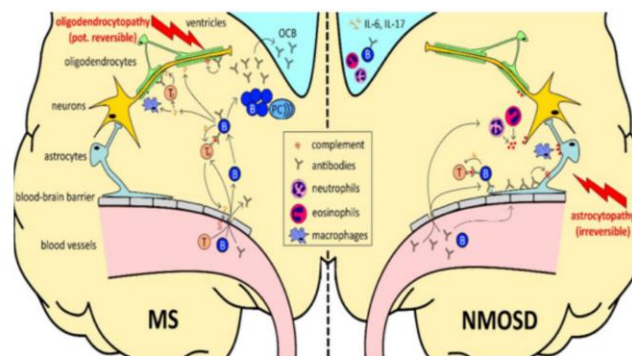


Figura 2. Esquema de las diferencias en los mecanismos fisiopatológicos entre la NMOSD y la Esclerosis Múltiple

06. Conclusiones

Los síntomas de la NMOSD no solo tienen repercusiones a nivel neurológico, sino que condicionan un importante **deterioro funcional** a nivel **físico, emocional y cognitivo**, determinando por tanto una **disminución** importante de la **calidad de vida**. A mayor número de brotes, mayor es el deterioro funcional.

El caso de la paciente fue catalogado inicialmente como **vasculitis del SNC**, ya que el conocimiento de la enfermedad en el momento del diagnóstico no era tan extenso como en el momento actual. Destacar que no todo lo que aparece en la literatura es aplicable en la práctica clínica, estando condicionado por la disponibilidad de los hospitales de pruebas diagnósticas y tratamientos.

No se conoce el **mecanismo** que actúa como **desencadenante** del **fenómeno autoinmune**, se sabe que existe **susceptibilidad genética** y por ello las líneas de **investigación** de cara a perspectivas futuras están encaminadas a detectar pacientes a riesgo de desarrollarla.