

El problema del diagnóstico en el trastorno del espectro neuromielitis óptica

The problem of diagnosis in neuromyelitis optica spectrum disorder

Carlos Santiago Uribe (1), Jorge Andrés Jiménez (1)

Los últimos años han sido estimulantes en el campo de la neuroinmunología, cada vez son más los síndromes clínicos determinados por autoanticuerpos contra las proteínas neuronales o gliales. Dentro de estos últimos encontramos el trastorno del espectro neuromielitis óptica (NMOSD de su sigla en inglés). Este representa un grupo en evolución de síndromes inflamatorios de origen autoinmune del sistema nervioso central, que están unificados por un autoanticuerpo patogénico específico contra un canal de agua denominado acuaporina 4 (AQP4)¹. En poco más de una década, el NMOSD se ha transformado de un trastorno idiopático e intratable, que a menudo se confundía con esclerosis múltiple (EM), o que era relegado a ser una variante de la misma, a una entidad nosológica distinta con su propio marcador serológico, las manifestaciones clínicas claramente descritas y una amplia gama de opciones de tratamiento, incluso algunas en desarrollo, son específicas para la enfermedad^{2,3}. La fortuna de este notable cambio se debe, en gran medida, al descubrimiento de los anticuerpos de tipo inmunoglobulina G contra el canal de acuaporina-4 (IgG-AQP4) que son sumamente específicos para NMO⁴. Este biomarcador con su especificidad ha permitido el reconocimiento de un espectro mucho más amplio de presentaciones clínicas; previamente casi relegado a neuritis óptica y mielitis, una patogénesis taxativamente distinta; hoy conocida como una astrocitopatía con desmielinización secundaria⁵, y un enfoque terapéutico diferenciador.

Desde hace más de 30 años, en Colombia, el profesor Carlos Santiago Uribe⁶ describió una serie de 24 pacientes con sospecha de NMO (obviamente con las limitaciones técnicas de la época), hizo algunos interrogantes acerca de la mayor prevalencia de la enfermedad en nuestro medio, su relación o no con la esclerosis múltiple y la presencia de manifestaciones clínicas distintas a la neuritis óptica y mielitis (como lesiones de tallo cerebral) que conocemos hoy como diferenciadores del NMOSD.

En la edición de este mes de Acta Neurológica Colombiana Vol. 32, artículo *Espectro de neuromielitis óptica en Colombia*,

primera caracterización clínico imagenológica en tres centros de Bogotá, los autores describen una serie de casos de pacientes con diagnóstico de NMOSD obtenidos en tres centros hospitalarios de la ciudad de Bogotá, en un periodo aproximado de 2 años comprendido entre el 2013 y el 2015. Se anotaron las características clínicas, sus ayudas diagnósticas, el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad en dicho grupo de pacientes. Varios puntos merecen especial atención:

El porcentaje de pacientes seropositivos alcanzó el 68%, denotando el restante 32 % como seronegativos, estos se reportan como sujetos con menor discapacidad y recaídas, como en la literatura mundial⁷. Un factor diferenciador fue la presencia de neuritis óptica bilateral simultánea, que fue más frecuente en los pacientes seropositivos, sin embargo, un estudio encontró una relación inversa⁸. Cabe resaltar que los pacientes con anticuerpos anti-MOG (sigla en inglés de glicoproteína de la mielina del oligodendrocito) presentan las características mencionadas atrás, menor discapacidad, más frecuencia de enfermedad monofásica, neuritis óptica bilateral simultánea, entre otras⁹, denotando la necesidad de medición en este grupo de pacientes. En cuanto a la seropositividad, los artículos recientes cuestionan la veracidad de dicho hallazgo por diferentes razones. La seroprevalencia varía de manera espectacular dependiendo del método usado en la medición. En este estudio descriptivo, el método usado con mayor frecuencia fue la inmunofluorescencia indirecta, el cual no es el método de mayor sensibilidad⁷. Los anticuerpos contra acuaporina, cuatro de ellos pueden encontrarse exclusivamente en LCR en el 7.6 % de los pacientes¹⁰, los títulos podrían estar más bajos que el umbral de detección de la prueba o ser modificados por la inmunosupresión y/o recambio plasmático en el transcurso de la enfermedad. Cabe anotar como se mencionó anteriormente que algunos de estos pacientes probablemente tengan anticuerpos IgG-MOG¹¹, los cuales se describen hasta en un tercio de los pacientes con NMOSD “seronegativos”.

Ninguno de los pacientes en esta serie presentó producción intratecal de bandas oligoclonales (BOC). Las BOC son

(1) Neurología - Neuroinmunología. Universidad de Antioquia. Neuroclínica. Medellín.

uno de los biomarcadores más frecuentemente usados en la diferenciación entre EM y NMOSD, siendo en el primero positivas en el 95 % y en el segundo entre el 10-25 % de los pacientes^{12,13}. Otro método que empieza a cobrar importancia son las mediciones de proteína fibrilar glial ácida en LCR, encontrándose mucho más alta en NMOSD, en fase aguda que en pacientes con EM¹⁴, demostrando una sensibilidad de 91 % y una especificidad de 97 %. Otro de los candidatos es la IL-6, que se ha visto inmiscuida en la fisiopatología y de hecho es hoy blanco terapéutico^{15,16}, que usamos en algunos pacientes que no responden a medicamentos de “primera línea”.

Las lesiones medulares de NMOSD clásicamente se han descrito como lesiones longitudinalmente extensas o de tres o más segmentos vertebrales, pero no siempre son de esta índole, los autores reportan lesiones focales en tres de las resonancias de médula evaluadas. Dichos hallazgos ocurren en alrededor del 14-28 % de los pacientes^{17,18}.

Pero quizás el punto más importante de dicha descripción hace alusión a las dificultades que se tienen en la práctica clínica para el diagnóstico del NMOSD. El tiempo promedio desde el inicio sintomático hasta el diagnóstico de la enfermedad fue 12 meses, alcanzando incluso 10 años en un paciente.

Varios argumentos motivan a realizar con rapidez el diagnóstico: 1. Los pacientes seropositivos IgG-AQP4, tienen alta frecuencia de recurrencia luego del evento centinela^{19,20}, por otro lado estas recaídas tienden a ser más severas²⁰⁻²². También es de anotar que los títulos de IgG-AQP4 por ELISA no se relacionan con la actividad de la enfermedad, las recaídas o la respuesta al tratamiento²³. Solicitar IgG-AQP4 en todos los pacientes con neuritis óptica debe introducirse en los protocolos diagnósticos. 2. El pronóstico a largo plazo del NMOSD es exclusivamente debido a secuelas de las recaídas, no se describe con frecuencia enfermedad progresiva como es clásicamente vista en EM. 3. La mayoría de los tratamientos aprobados para la esclerosis múltiple parecen ser nocivos en la NMOSD. 4. Los medicamentos como el rituximab o mofetil alcanzan una reducción de la tasa anualizada de recaídas alrededor del 80 %²⁴. 5. La enfermedad ocurre más frecuentemente en naciones con una población no caucásica, siendo más prevalente en afroamericanos, asiáticos e hindúes; en estos grupos poblacionales, la NMO representa del 15 al 57 % de las enfermedades desmielinizantes^{13,25,26}.

Varios factores son fundamentales para hacer el diagnóstico diferencial. Algunos hallazgos imagenológicos son específicos de la enfermedad como la neuritis óptica longitudinalmente extensa²⁴, las lesiones hiperintensas heterogéneas

o con apariencia quística en el espleno del cuerpo caloso²⁷, las lesiones brillantes parcheadas o “*bright spotty lesions*” en la médula espinal²⁸, entre otros. Algunos métodos adicionales son de ayuda. La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral ha identificado el edema macular microquístico en la capa nuclear interna de la retina con mayor frecuencia en la NMO que en la EM (33 % vs. ~5 %) y se asocia estrechamente al antecedente de NO²⁹. El mejor método en la actualidad para la medición de los anticuerpos antiacuaporina son los ensayos basados en células (CBA del inglés cell based assays) transfectadas con AQP4 y medidos bajo citometría de flujo cuantitativo³⁰ (sensibilidad alcanzando en un artículo el 88 %⁸ y se han descrito trabajos con especificidad del 100 %^{7,31}). No obstante para definir la probabilidad post test de dicha prueba es necesario conocer la prevalencia local del NMOSD en pacientes con una u otra característica de la enfermedad. Esta probabilidad cambiará si se trata de un síndrome diencefálico o si se trata de una neuritis óptica, o para agregarle complejidad, difiere si se trata de una neuritis óptica típica *versus* una atípica.

Si bien el diagnóstico puede ser difícil en algunos casos, una cohorte reciente de pacientes de tez blanca no hispanos demostró que solo el 0.2 % de pacientes NMOSD son mal diagnosticados como EM, pero se trató de una población con baja prevalencia de la primera y alta de la segunda. Por otro, lado los falsos positivos para IgG-AQP4 en esta cohorte fueron 0.5 % para ELISA y 0.1% para CBA³². Probablemente dicha relación se modificará en nuestro medio donde se cree que estas prevalencias se alteran a la inversa como se mencionó.

La mejor manera de evitar el error diagnóstico será conociendo a profundidad las características clínicas y paraclínicas que incrementan o disminuyen la probabilidad pre-test del NMOSD.

En conclusión, los estudios como este son un abordaje inicial para formular una agenda de investigación ulterior. Los estudios de validación y evaluación a gran escala de las características mencionadas en nuestra población colombiana, pondrán a prueba el abordaje actual de nuestros pacientes y la interpretación que hacemos de los valores estadísticos de los estudios diagnósticos y las alternativas terapéuticas de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

1. Wingerchuk, D. M., et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007; 6(9):805-815.
2. Papadopoulos, M. C. and A. S. Verkman. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2013;4(4): 265-277.
3. Tradtrantip, L., et al. Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol.* 2012; 71(3): 314-322.
4. Lennon, V. A., et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004;364(9451): 2106-2112.
5. Lucchinetti, C. F., et al. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol.* 2014; 24(1): 83-97.
6. Jimenez I ,Uribe CS.Neuromielitis optica. *Acta med colomb.*1983, 8(4):214-16.
7. Marignier, R., et al. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology.* 2013; 80(24): 2194-2200.
8. Jiao, Y., et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2013; 81(14): 1197-1204.
9. Yan Y, Li Y, Fu Y, Yang L, Su L, Shi K, Li M, Liu Q, Borazanci A, Liu Y, et al. Autoantibody to MOG suggests two distinct clinical subtypes of NMOSD. *Sci China Life Sci.* 2016. doi:10.1007/s11427-015-4997-y.
10. McKeon, A., et al. CSF complements serum for evaluating paraneoplastic antibodies and NMO-IgG. *Neurology.* 2011; 76(12):1108-1110.
11. Kitley, J., et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84(8): 918-921.
12. Jarius, S., et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci.* 2011;306(1-2): 82-90.
13. Wingerchuk, D. M., et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999;53(5):1107-1114.
14. Takano, R., et al. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology.* 2010;75(3): 208-216.
15. Chihara, N., et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(9): 3701-3706.
16. Uzawa, A., et al. Markedly increased CSF interleukin-6 levels in neuromyelitis optica, but not in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2009;256(12): 2082-2084.
17. Cassinotto, C., et al. MRI of the spinal cord in neuromyelitis optica and recurrent longitudinal extensive myelitis. *J Neurotraumatol.* 2009;36(4): 199-205.
18. Flanagan, E. P., et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol.* 2015;72(1): 81-87.
19. Weinschenker, B. G., et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol.* 2006;59(3): 566-569.
20. Jarius, S., et al. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. *J Neurol Sci.* 2010;298(1-2): 158-162.
21. Petzold, A., et al. Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81(1): 109-111.
22. Matiello, M., et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology.* 2008;70(23): 2197-2200.
23. Jiménez, JA. Anti-Aquaporin-4 Titer Is Not Predictive of Disease Course in Neuromyelitis Optica. *ECTRIMS*; 2016. Poster 1601.
24. Mealy, M. A., et al. Longitudinally extensive optic neuritis as an MRI biomarker distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2015;355(1-2): 59-63.
25. Kuroiwa, Y., et al. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1,084 cases. *Neurology.* 1975; 25(9): 845-851.
26. Sahraian, M. A., et al. Neuromyelitis optica: clinical manifestations and neuroimaging features. *Neurol Clin.* 2013;31(1): 139-152.
27. Makino, T. Diffuse and heterogeneous T2-hyperintense lesions in the splenium are characteristic of neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2013;19(3): 308-315.
28. Yonezu, T., et al. Bright spotty lesions" on spinal magnetic resonance imaging differentiate neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(3): 331-337.
29. Sotirchos, E. S., et al. In vivo identification of morphologic retinal abnormalities in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2013;80(15): 1406-1414.
30. Waters, P. J., et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology.* 2012;78(9): 665-671.
31. Jarius, S., et al. Testing for antibodies to human aquaporin-4 by ELISA: sensitivity, specificity, and direct comparison with immunohistochemistry. *J Neurol Sci.* 2012;320(1-2): 32-37.
32. Pittock, S. J., et al. Seroprevalence of aquaporin-4-IgG in a northern California population representative cohort of multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014;71(11): 1433-1436.