

Espectro de neuromielitis óptica en Colombia, primera caracterización clínico imagenológica en tres centros de Bogotá

Spectrum of optic neuromyelitis in Colombia, first characterization clinical and radiological in three centers of Bogotá

Marco Aurelio Reyes (1), Ángela Viviana Navas Granados (2), Sergio Francisco Ramírez (3)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La neuromielitis óptica, es un síndrome clínico caracterizado por la asociación de mielitis transversa y neuritis óptica, hoy en día es reconocida como una enfermedad cuya fisiopatología, clínica, hallazgos en imágenes diagnósticas de laboratorio y tratamiento son específicos.

OBJETIVO: describir las características clínicas, métodos diagnósticos y tratamiento de los pacientes con neuromielitis óptica (NMO) en tres centros asistenciales de cuarto nivel de la ciudad de Bogotá.

MATERIALES Y MÉTODOS: Diseño: se realizó un estudio de tipo serie de casos. Participantes: se incluyeron casos consecutivos de pacientes de cualquier género, entre los 19 y los 48 años, clasificados en dos grupos según los criterios del Consenso Internacional para el Diagnóstico de Neuromielitis óptica 2015, NMOSD con AQP4-IgG positivos, y NMOSD con AQP4-IgG negativos. Los pacientes fueron reclutados en tres centros hospitalarios, desde junio de 2013 a mayo de 2015. Análisis estadístico: la descripción de las variables se realizó por frecuencias absolutas y relativas, los análisis se realizaron en el paquete estadístico STATA 13®.

RESULTADOS: participaron 22 pacientes, con una edad mediana de 36 años, la mayoría mujeres, la mediana de inicio de síntomas fue de 31 años (RIC 24-39). La técnica para el diagnóstico más utilizada fue IFI, la clínica más frecuente del evento inicial fue mielitis y de neuritis óptica en las recaídas posteriores, la mitad de los pacientes presentaron dos o menos eventos, ningún paciente cumplió criterios para otra enfermedad sistémica. Se observaron escalas de discapacidad más altas en el grupo con AQP4 positivos, y más bajas en los que recibieron corticoide al inicio.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: esta caracterización constituye la primera descripción de esta enfermedad en Colombia, nuestros hallazgos son similares a los obtenidos en otras poblaciones, algunos datos relevantes requieren más estudios.

PALABRAS CLAVE: acuaporina 4, esclerosis múltiple, enfermedad desmielinizante, neuromielitis óptica, neuritis óptica, mielitis (DeCS).

SUMMARY

INTRODUCCIÓN: Optic neuromyelitis, a clinical syndrome characterized by the association of transverse myelitis and optic neuritis, is nowadays recognized as a disease whose pathophysiology, clinical features, and diagnostic and laboratory imaging findings are specific.

OBJECTIVE: To describe the clinical characteristics, diagnostic methods and treatment of patients with neuromyelitis Optica (NMO) in three health centers fourth level of the City of Bogota.

MATERIALS AND METHOD: Design: A case series type was performed. Participants: consecutive cases of patients of either gender were included between 19 and 48 years, divided into two groups according to the International Consensus criteria for the diagnosis of NMO 2015, NMOSD with AQP4-IgG positive, and NMOSD with

- (1) Especialista en Neurología, instructor asistente, investigador principal, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia
- (2) Médico general, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Neuróloga Clínica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá. Colombia
- (3) Especialista en Neurología, instructor titular, coinvestigador, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

Recibido: 12/04/16. Aceptado: 16/08/16.

Correspondencia: Marco Aurelio Reyes, maaure@gmail.com

AQP4- IgG negative. Patients were recruited from three hospitals from June 2013 to May 2015. Statistical analysis: The description of the variables was performed by absolute and relative frequencies, analyzes were performed in STATA statistical package 13®.

RESULTS: A total of 22 patients with a median age of 36, mostly women, median onset was 31 years (IQR 24-39). The technique most commonly used for diagnosis was IFI, the most frequent initial clinical event was myelitis and optic neuritis in subsequent relapses, half of the patients had two or fewer events, no patients met criteria for other systemic disease. higher disability scales were observed in the group with positive AQP4, and lower in those receiving corticosteroids at baseline.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS: This characterization is the first description of this disease in Colombia, our findings are similar to those obtained in other populations, some relevant data require further study.

KEY WORDS: Aquaporin 4, multiple sclerosis, demyelinating disease, neuromyelitis optic, optic neuriti, myelitis. (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La neuromielitis óptica (NMO, por sus siglas en inglés), también conocida como enfermedad o síndrome de Devic, descrita originalmente por el médico francés Eugene Devic en 1894, es un síndrome clínico caracterizado por la asociación de mielitis transversa y neuritis óptica, las cuales pueden ser simultáneas o cualquiera de ellas preceder a la otra¹.

Dado que se trata de un síndrome desmielinizante del sistema nervioso central con características particulares similares a la esclerosis múltiple (EM), durante mucho tiempo se debatió si se trataba de una variante de dicha patología o una entidad diferente^{2,3}, hoy en día la NMO es reconocida como una enfermedad cuya fisiopatología, clínica, hallazgos en imágenes diagnósticas y de laboratorio son específicos y permiten distinguirla de la esclerosis múltiple⁴⁻⁶.

A pesar de que esta enfermedad ocurre en diversas razas y culturas en todo el mundo, datos de incidencia y prevalencia de la NMO son escasos en la literatura, e incierta en algunas regiones⁷, estudios poblacionales en Japón⁸, Cuba⁹, Dinamarca¹⁰, México¹¹, Francia¹², Reino Unido¹³, India¹⁴, Brasil¹⁵ y Estados Unidos¹⁶ sugieren una tasa de incidencia de 0.053 a 0.4 por 100.000 pacientes año, y una prevalencia de 0.52 a 4.4 por 100.000 habitantes¹⁶.

La fisiopatología de esta enfermedad se basa en un proceso de reacción antígeno anticuerpo en el sistema nervioso central que puede alcanzar el espacio perivascular y ser reconocido por anticuerpos derivados de la circulación^{17,18}. Ocurre una reacción inflamatoria inespecífica iniciada por el depósito de complejos inmunes circulantes, de esta forma se activa la vía clásica del complemento que dirige a los macrófagos a los sitios perivascuales, junto con eosinófilos y neutrófilos generan citocinas, proteasas y radicales libres que contribuyen al daño vascular y del parénquima, dando como resultado un daño no selectivo de la sustancia gris o blanca, incluyendo tanto axones como oligodendrocitos¹¹⁻¹⁹.

Un avance importante es el descubrimiento de que la mayoría de los pacientes con NMO tienen anticuerpos séricos detectables que se dirigen al canal de acuaporina 4 (AQP4-inmunoglobulina G)^{18,20,21}, los cuales son altamente específicos para el diagnóstico de NMO y tienen un potencial patógeno^{22,23}, dichos anticuerpos fueron incorporados en el 2006 en los criterios diagnósticos mundialmente aceptados y validados en diferentes etnias y razas²⁴, en el año 2007 se incorporó el término trastorno del espectro de NMO (NMOSD, por sus siglas en inglés) para pacientes con formas limitadas de NMO (primer ataque de mielitis longitudinalmente extensa, neuritis bilateral severa o recurrente) los cuales tenían alto riesgo de nuevas recaídas⁴, en el 2015 se decidió utilizar solamente el único término NMOSD ya que el comportamiento clínico, inmunopatogenia y tratamiento en los pacientes con espectro de NMO no son diferentes para aquellos con NMO, también se decidió clasificar a los pacientes según la presencia o no de serología positiva para AQP4 -IgG²⁴.

Dada la severa discapacidad secundaria a la NMO y los avances en el tratamiento, se considera importante identificar el comportamiento clínico y radiológico en nuestra población; así como analizar la respuesta a diferentes tratamientos descritos en la literatura con el fin de hacer una comparación con otras poblaciones, dado que existen pocos estudios en Latinoamérica y se carece de información en Colombia acerca de esta enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: estudio de serie de casos. Participantes: fueron incluidos casos consecutivos de pacientes con diagnóstico de espectro de neuromielitis óptica de cualquier género, entre los 19 y los 48 años, se clasificaron en dos grupos, el primero en el cual se cumplieran todos los criterios del Consenso Internacional para Diagnóstico de Neuromielitis Óptica 2015, para NMOSD con AQP4 positivos²², dado

por al menos una característica clínica (neuritis óptica, mielitis aguda, síndrome del área postrema, síndrome diencefálico o síndrome cerebral sintomático con lesiones típicas), test positivo para AQP4-IgG usando el mejor método de detección disponible, exclusión de otros estudios alternativos; el segundo grupo denominado NMOSD con AQP4-IgG negativos, conformado por pacientes que presentaron al menos 2 características clínicas (nombradas previamente) como resultado de uno o más ataques clínicos, estudio de AQP4 negativo, y exclusión de otros diagnósticos alternativos y que reunieran todos los siguientes requerimientos:

- a) Al menos una de las características clínicas debe ser neuritis, mielitis aguda, mielitis longitudinalmente extensa o síndrome de área postrema.
- b) Diseminación en espacio (2 o más características clínicas diferentes).

Cumplir adicionalmente todos los criterios de RM.

Los criterios adicionales de resonancia para los pacientes dentro de este grupo fueron los siguientes:

1. Neuritis óptica con hallazgos normales o inespecíficos en materia blanca o lesiones hiperintensas en T2, hipointensas en T1 que realcen con contraste en al menos la mitad del nervio óptico o que comprometan el quiasma óptico.
2. Mielitis aguda con lesiones que comprometan más de 3 segmentos contiguos, o más de tres segmentos con atrofia medular en los pacientes con historia compatible con mielitis.
3. El síndrome de área postrema asociado con lesión bulbar dorsal o del área postrema.
4. El síndrome de tallo debe asociarse a lesiones periependimarias.

Se excluyeron pacientes con menos del 80 % de los datos necesarios para el análisis del estudio. Los pacientes fueron reclutados en el Hospital de San José, Hospital infantil de San José y Clínica Juan N. Corpas, con previa autorización del comité de ética respectivo, durante el periodo comprendido entre junio de 2013 y mayo de 2015.

Procedimientos

La información sobre características demográficas, clínicas, radiológicas y de tratamiento, y puntaje en la escala de discapacidad extendida (EDSS, por sus siglas en inglés) en el momento del diagnóstico y en el momento actual (un mayor puntaje implica una mayor discapacidad), fue recogida a partir de historias clínicas y entrevistas a los pacientes con diagnóstico de NMO y NMOSD (definiciones previamente utilizadas para el diagnóstico antes de la clasificación del Consenso Internacional para Diagnóstico de Neuromie-

litis Óptica 2015) atendidos en tres centros universitarios, Hospital de San José, Hospital Universitario de San José y Clínica Juan N. Corpas de la ciudad de Bogotá, Colombia, por parte de un médico neurólogo en formación; los datos de laboratorio se obtuvieron directamente de los reportes oficiales; los estudios de resonancia magnética fueron analizados por un neurólogo y un neurorradiólogo, toda la información fue validada por un neurólogo experto, y posteriormente registrada en un formato de recolección, y exportada a una base de datos para su análisis.

Análisis estadístico

La descripción de las variables demográficas, clínicas, radiológicas y de tratamiento, fue realizada por medio de frecuencias absolutas y relativas, cuando las variables eran cualitativas; en el caso de las variables cuantitativas se emplearon medianas y rangos intercuartílicos porque la distribución de los datos no fue simétrica; adicionalmente se elaboraron gráficos de dispersión para describir la relación entre tratamiento y escalas de discapacidad, los análisis se realizaron en el paquete estadístico STATA 13 ®.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).

RESULTADOS

Características sociodemográficas y clínicas

En este estudio participaron 22 pacientes, con una edad mediana de 36 años (RIC 26-46), siendo la mayoría mujeres (81 %); del total de pacientes 10 (46 %) tuvieron diagnóstico de esclerosis múltiple al inicio de la sintomatología. La mediana de inicio fue de 31 años (RIC 24-39) y la duración hasta el diagnóstico de NMOSD fue de 12 meses. La técnica para el diagnóstico más utilizada fue por IFI (45 %). La mediana del número de eventos fue de 4, la mitad de los pacientes presentaron entre 2 y 8 eventos y el 18 % de los pacientes presentó un único evento. La escala EDSS al inicio de la enfermedad arrojó un puntaje mediano de 3 y un puntaje de 4 en la evaluación actual.

Las características clínicas por grupos de pacientes según la presencia o no de AQP4 positivos (tabla 1).

La figura 1 muestra la frecuencia de pacientes de acuerdo al evento inicial de la enfermedad (mielitis transversa, neuritis óptica o presentación simultánea), siendo más frecuente la mielitis transversa y la presentación simultánea en pacientes con anticuerpos positivos, mientras que la neuritis óptica fue similar en ambos grupos.

De un total de 22 pacientes, el 77 % presentó durante el curso de su enfermedad recaídas manifestadas como episodios de neuritis óptica, y el 72 % presentó episodios

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con NMOSD con y sin anticuerpos AQP4-IgG positivos.

Característica ¹	Todos (n= 22)	Ac AQP4 (+) (n= 15)	Ac AQP4 (-) (n=7)
Fenotipo			
Mujeres	18 (81.8)	14 (93.3)	4 (57.1)
Hombres	4 (18.1)	1 (6.6)	3 (42.8)
Diagnóstico EM	10 (45.4)	9 (60)	1 (14.2)
Edad	36 (26-46)	42 (26-47)	34 (21-41)
Edad de dx NMOSD	33 (26-42)	37 (26-43)	33 (21-40)
Edad inicio de síntomas	31 (24-39)	34 (24-39)	29(20-39)
Duración hasta Dx (meses)	12 (3-48)	36 (3-60)	12(1-12)
Técnica utilizada Disponible:	15		
IFI	10 (45.4)	4 (26.6)	6 (85.7)
EIA	5 (22.7)	5 (33.3)	0/7
Nº eventos	4 (2-8)	7 (2-10)	2 (1-3)
Único ataque	4 (18.1)	3 (20)	1/7 (14.2)
EDSS 1	3 (2-4)	3 (2-4.5)	3 (2-4)
EDSS actual (RIC)	4 (2-5.5)	5 (2-6)	3 (2-4)

¹Las variables fenotipo, diagnóstico, técnica y único ataque se presentan en frecuencias absolutas y relativas (n, %); las demás variables se presentan en medianas y rangos intercuartílicos.

Abreviación: AQP4 Anticuerpo antiacuaporina; Ac AQP4 (+) anticuerpos antiacuaporina positivos; Ac AQP4 (-); anticuerpos antiacuaporina negativos; EM esclerosis múltiple; RIC rango intercuartílico; NMOSD espectro de neuromielitis óptica; DX diagnóstico; IFI inmunofluorescencia indirecta (ensayo de acople celular); EIA isoimmunoensayo enzimático; EDSS *Expanded Disability Status Scale score*.

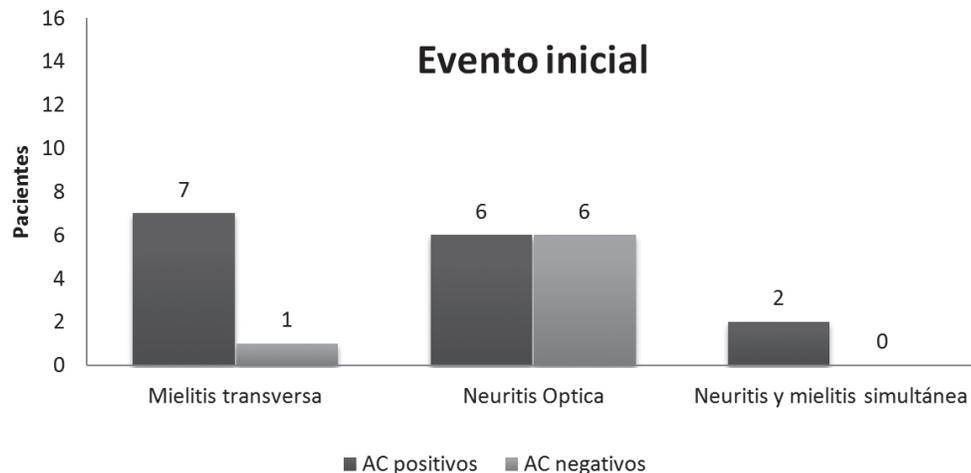


Figura 1. Evento inicial según la presencia de anticuerpos AQP4-IgG

de mielitis; de 15 pacientes con NMOSD con AQP4 positivos, el 73 % presentó episodios de neuritis óptica y el 93 % presentó mielitis; de 7 pacientes con NMSOD con anticuerpos negativos el 85 % presentó neuritis óptica y el 28 % presentó episodios de mielitis durante el curso de su enfermedad (figura 2).

En el curso de la enfermedad la mitad de los pacientes presentaron dos o menos eventos de neuritis óptica con un rango entre 1 y 3; de los pacientes con dicha sintomatología 3 (13.6 %) pacientes presentaron neuritis bilateral simultánea durante el mismo episodio, y 9 (40.9 %) tenían alteración bilateral pero no fue simultánea.

Características relacionadas con el tratamiento

En todos los pacientes, la mediana de duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de NMSOD fue de 12 meses (RIC 3-48 meses); en el grupo con AQP4 positivos la mediana fue de 36 meses (RIC 3-60) y en los pacientes con anticuerpos negativos fue de 12 meses (RIC 1-12); a 3 pacientes se les realizó diagnóstico de NMOSD después de 10 años de inicio de sintomatología, de estos todos habían sido diagnosticados como EM.

La mediana de la EDSS actual en todos los pacientes fue de 4 (RIC 2-5.5), en el grupo con AQP4 positivos fue de 5 (RIC 2-6), y en el grupo con AQP4 negativos fue de 3 (RIC 2-4); 7 pacientes del grupo con AQP4 positivos tenía escala EDSS por encima de 4, todos los pacientes con AQP4 negativos tuvieron una EDSS menor a 5.

En cuanto al tratamiento actual estaban recibiendo corticoide 4 (18 %) pacientes, de los cuales 2 tienen AQP4 positivos y 2 tienen AQP4 negativos; 11 (50 %) pacientes recibían azatioprina: 8 pertenecían al grupo con AQP4 positivos y 3 al grupo AQP4 negativos; 1 (4.5 %) paciente

recibió metotrexate; 7 (31 %) rituximab, 5 del grupo con AQP4 positivos y 2 con AQP4 negativos; durante el estudio 3 (13 %) pacientes iniciaron tratamiento con micofenolato posterior al inicio de rituximab debido a la presencia de nuevas recaídas 3 semanas después de tratamiento, 2 con anticuerpos y 1 sin anticuerpos; finalmente del total de la muestra, 1 paciente tuvo la asociación metotrexate y corticoide y 3 tuvieron azatioprina y corticoide.

De 22 pacientes que ingresaron al estudio, 8 (36%) recibieron al inicio de la enfermedad interferon, 6 pertenecían al grupo con AQP4 positivos y 2 al grupo con anticuerpos negativos; 8 (36%) recibieron corticoide, 6 con AQP4 positivos y 2 con AQP4 negativos; 8 (36%) recibieron azatioprina, 7 del grupo con AQP4 positivos y 1 con anticuerpos negativos; 1 (4.5%) paciente con AQP4 positivo recibió plasmaferesis al inicio de su enfermedad.

La figura 3 muestra la comparación entre la EDSS actual y el tratamiento recibido al inicio de la enfermedad en todos los pacientes; se observa que la media de la EDSS fue 4 para el grupo total de pacientes, el grupo que recibió corticoide desde el inicio tuvo una media de EDSS de 2.7, cuando se asoció a otros medicamentos (interferon, plasmaferesis) fue de 3, y de 4 cuando se asoció con azatioprina, finalmente la EDSS de los pacientes que recibieron interferon solo fue de 5.0.

Características radiológicas

El estudio de resonancia magnética (RM) de cerebro estuvo disponible en todos los pacientes; en 13 (59 %) pacientes se evidenciaron anomalías en el parénquima cerebral, la mayoría presentaron anomalías inespecíficas en sustancia blanca (6 pacientes), 5 (22 %) pacientes tenían lesiones similares a EM, seguidos por lesiones en tallo evidenciadas en 4 (18 %) pacientes, 3 (13 %) pacien-

Clinica de la recaídas según la presencia de AQP4

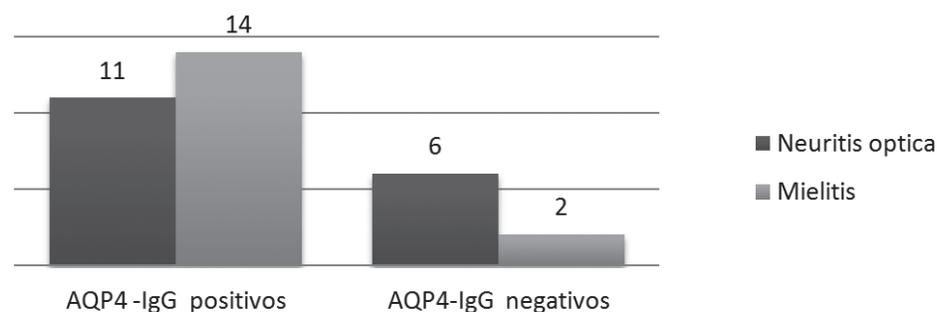


Figura 2. Clínica más frecuente de las recaídas según la positividad de los anticuerpos AQP4-IgG.

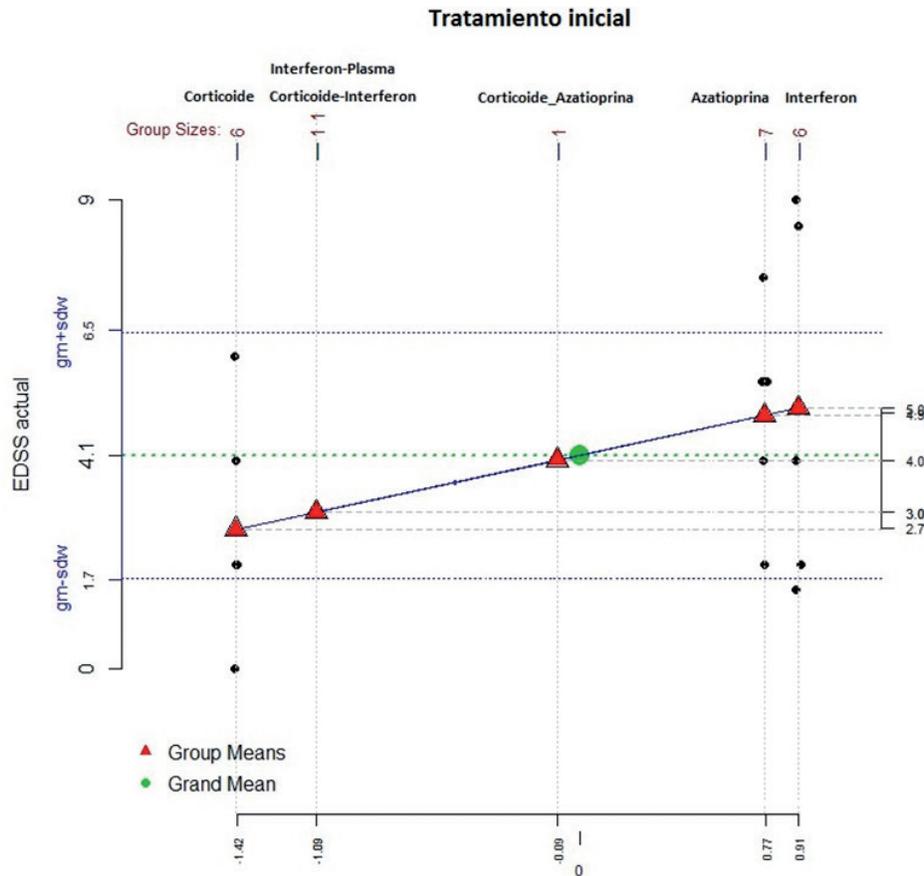


Figura 3. Comparación entre la escala de discapacidad actual y el tratamiento recibido al inicio de la enfermedad en todos los pacientes.

tes presentaron otras lesiones en tálamo, cuerpo estriado y lóbulo occipital derecho (tabla 2).

El estudio de RM de columna cervical y torácica estuvo disponible en 19 (86 %) pacientes, 13 pacientes del grupo con anticuerpos AQP4 positivos y 6 pacientes con AQP4 negativos. La figura 4 muestra la distribución de mielitis de acuerdo con la presencia de AQP4-IgG; siendo más frecuente en los pacientes con anticuerpos positivos.

La figura 5 presenta el tipo de lesión en columna cervical (15 pacientes) y torácica (10 pacientes). Las lesiones longitudinalmente extensas y focales fueron más frecuentes en los pacientes con anticuerpos positivos.

Características de laboratorio

El estudio de líquido cefalorraquídeo estuvo disponible en el 77 % de los pacientes, típicamente durante episodios de sintomatología aguda, este estudio reveló que la mitad de los pacientes tenían menos de 2 células

en LCR con un rango entre 0 y 3, la mediana del número de proteínas fue de 25, con un valor ligeramente más alto en los pacientes con anticuerpos AQP4 positivos (mediana de 28.5 rango entre 21.5 y 40), solo el 59 % de los pacientes tenía disponible el reporte oficial de bandas oligoclonales (BOC), de los cuales ningún paciente tenía un patrón compatible con EM. De los pacientes con anticuerpos antinucleares (ANAS) disponibles, 2 (18 %) fueron positivos y pertenecieron al grupo de NMOSD con AQP4 positivos, un paciente tenía un resultado dudoso en el reporte de anti DNA y pertenecía al grupo de AQP4 positivo; de 6 (27 %) pacientes con reporte de Anca p, un paciente con AQP4 positivo tenía un valor positivo; ningún paciente de la muestra evidenció niveles de complemento ni anticuerpos anticardiolipina en rango anormal; el dato de laboratorio más frecuentemente alterado fue la presencia de anticoagulante lúpico, positivo en 3 pacientes, dos del grupo con AQP4 positivo y 1 del grupo AQP4 negativo (tabla 3).

Tabla 2. Características de la RM de cerebro en pacientes con NMOSD.

Característica	Todos(n= 22)	Ac AQP4 (+) (n= 15)	Ac AQP4 (-) (n=7)
RMN de cerebro disponible, n (%)	22 (100)	15 (100)	7 (100)
RMN de cerebro anormal, n (%)	13 (59.0)	8 (53.3)	5 (71.4)
Neuritis óptica, n (%)	4 (18.1)	2 (13.3)	2 (28.5)
Lesiones hiperintensa en S blanca, n (%)	6 (27.2)	4 (26.6)	2 (28.5)
Lesiones en tallo, n (%)	4 (18.1)	3 (20)	1 (14.2)
Lesiones similares a EM n (%)	5 (22.7)	4 (26.6)	1 (14.2)
Otras lesiones ¹ n (%)	3 (13.6)	2 (13.3)	1 (14.2)

¹Tres pacientes presentaron lesiones en tálamo, cuerpo estriado, occipital derecho.

Abreviación: RMN resonancia magnética de cerebro; EM esclerosis múltiple.

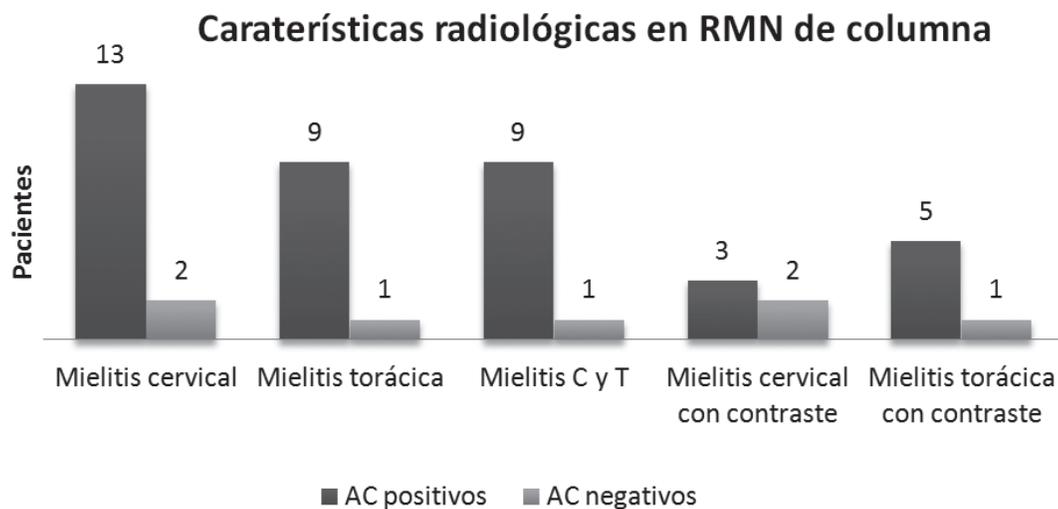


Figura 4. Características radiológicas en RM de columna de los pacientes con NMOSD, según la presencia de anticuerpos AQP4-IgG.

DISCUSIÓN

El estudio de la neuromielitis óptica en el mundo ha venido en aumento en los últimos años como resultado del mayor conocimiento de su fisiopatología, el avance en las técnicas de detección y la necesidad de realizar un diagnóstico temprano que permita el inicio de un tratamiento efectivo dada su elevada tasa de discapacidad; existen pocos estudios que evalúen el comportamiento de esta patología en especial en nuestra población latinoamericana.

Este trabajo se desarrolló con el fin de realizar una caracterización clínica, radiológica y de laboratorio de los pacientes con NMO en la ciudad de Bogotá, Colombia, siendo el primer estudio sobre este tema realizado en nuestro contexto, utilizando los criterios actuales de clasificación (Consenso Internacional para Diagnóstico de Neuromielitis Óptica 2015).

Obtuvimos información de 22 pacientes con diagnóstico de neuromielitis óptica en tres centros asistenciales de IV nivel, de los cuales 68 tenían anticuerpos anticuaporina

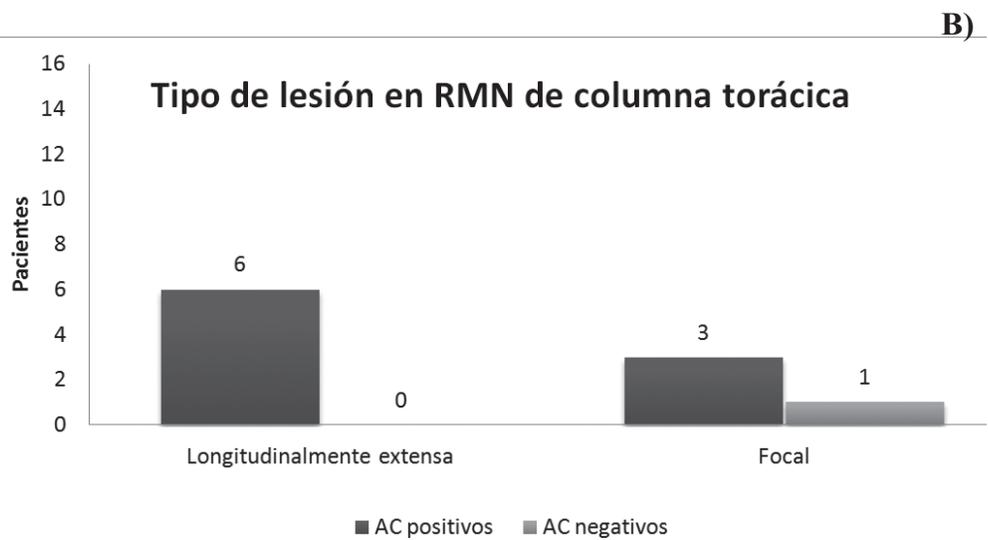
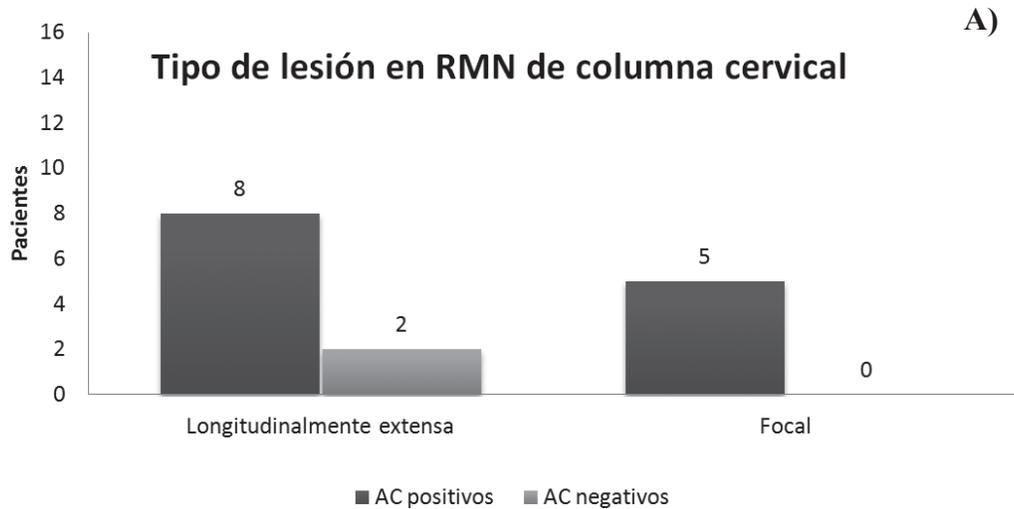


Figura 5. Tipo de lesión en RM según la presencia de anticuerpos AQP4-IgG en columna cervical (A) y en columna torácica (B).

positivos y 31 % tenían anticuerpos negativos, el 93 % de los pacientes con AQP4 IgG positivos eran mujeres, lo que corresponde con lo descrito en la literatura, en cuanto a la predominancia de muchas enfermedades autoinmunes incluyendo la NMO por el género femenino^{7,16}, existiendo al igual una tendencia ya descrita a la seronegatividad en los hombres¹⁶.

Comportamiento clínico de la enfermedad

La mediana de la edad de todos los pacientes fue de 36 años, la de diagnóstico de 33 años y la de inicio de sínto-

mas de 31 años, la literatura reporta una edad promedio de diagnóstico de 32.6 a 45.7 años^{7,25}, existió una tendencia a una presentación más temprana en los pacientes con AQP4 IgG negativos en todas las variables anteriores, observándose de igual manera que el tiempo de diagnóstico fue más temprano en estos pacientes, comparado con los AQP4 IgG positivos (12 vs. 36 meses respectivamente), lo cual podría ser reflejo de que en los criterios utilizados previamente para el diagnóstico requerían la presencia de AQP4 IgG positivos, hacía el diagnóstico más tardío, y por otro lado, la mayor conciencia de la existencia de la NMOSD

Tabla 3. Hallazgos de laboratorio en pacientes con NMOSD con anticuerpos AQP4-IgG positivos, y seronegativos.

Característica ¹	Total (n=22)	Ac AQP4 (+) (n= 15)	Ac AQP4 (-) (n=7)	Referencia
CSF análisis disponible	17 (77)	12 (80)	5 (71)	
Conteo de células	2 (0-3)	1.5 (0 -3)	2 (0- 3)	(0-5 cel)
Proteínas	25 (20-36)	28.5 (21.5-40)	10 (10- 20)	(0-60 mg/dL)
Glucosa	71 (55-102)	57.5 (51- 81.5)	102 (80-159)	(0-110 mg/dL)
BOC disponibles	13 (59)	7 (46)	6 (85)	
BOC negativas	13 (100)	0 (0)	0 (0)	
Anas disponibles	11 (100)	7 (63)	4 (36)	Positivo/negativo
Anas positivas	2 (18)	2 (28)	0 (0)	
AntiDNA disponibles	12 (54)	8 (53)	4 (57)	Positiva/negativa
Anti DNA Positivo ²	1 (4.5)	1 (6)	0 (0)	
Anca P disponible	6 (27)	3 (50)	3(50)	Positivo/negativo
Anca P positivo	1 (16)	1(33)	0 (0)	
Complemento C3	117.5 (100-26)	120.5 (107 -130)	104.5 (93- 116)	88-165 mg/dl
Complemento C4	27.4 (21.1-29.7)	28.15 (27 -31)	21.15 (18.1 - 24.2)	14-44 mg/dl
Anticardiolipina IGG	2.4 (1.7-3.5)	2.6 (2.3 -3.5)	2.075 (1.19- 2.8)	Negativo: menor de 12.0 GPL/mL Indeterminado: 12.0 - 18.0 GPL/mL Positivo: mayor de 18.0 GPL/mL
Anticardiolipina IGM	4.2 (0.58-6.6)	4.5 (1.5 -9)	0. 64 (0 .33- 6.6)	Negativo: menor de 12.0 Indeterminado: 12.0 - 18.0 Positivo: mayor de 18.0
Anticoagulante lúpico disponible	10 (45)	6 (60)	4 (40)	Positivo/negativo
Anticoagulante lúpico positivo	3 (30)	2 (30)	1 (25)	
Anti RO disponibles	14 (63)	11 (78)	3 (21)	Negativo: menor de 20 positivo débil: 20 - 39 positivo moderado: 40 - 80 positivo fuerte: > 80
Anti RO positivos	2 (14)	2 (18)	0 (0)	

¹Las variables conteo de células en CSF, complemento C3 y C4, anticardiolipina IGG e IGM se presentan en mediana y rango intercuartílico, las demás variables se presentan en frecuencias absolutas y relativas (n, %).

²Resultado dudoso.

Abreviación: CSF líquido cefalorraquídeo; BOC bandas oligoclonales; anas anticuerpo antinuclear; AntiDNA anticuerpos anti DNA; ANCA anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos; IGG inmunoglobulina G; IGM inmunoglobulina M; Anti RO Anti Ribonucleoproteína.

en nuestros centros hace que se utilicen otras herramientas diagnósticas que lleven a la alta sospecha clínica y el diagnóstico más temprano.

La presencia de AQP4 IgG positivos se relacionó en nuestro estudio a un mayor número de recaídas, solo cuatro pacientes del total presentaron un único ataque, lo que muestra predominancia de esta enfermedad por un curso recurrente en el 80-90 % de los casos, especialmente en el grupo con AQP4 IgG positivos, como se evidencia en la literatura^{5,26}.

La mediana de la EDSS al inicio de la enfermedad en todos los pacientes fue de 3, la mediana de la EDSS actual evidenció que los pacientes con AQP4 IgG positivos tenían una mayor progresión de discapacidad, estudios previos no han demostrado esta asociación^{7,27} sin embargo, un estudio francés reportó hallazgos similares al nuestro²⁸, creemos que este dato podría ser reflejo de: a) Lo relacionado a las características de las recaídas en estos pacientes en los cuales se presentan ataques más severos, b) El diagnóstico más tardío ya comentado previamente en los pacientes con anticuerpos positivos, y c) Que en este grupo de pacientes, el 60 % tuvo un diagnóstico erróneo de esclerosis múltiple, lo cual generó un tratamiento ineficaz o inadecuado, permitiendo mayor progresión de la enfermedad, teniendo en cuenta que la recuperación en la NMOSD es generalmente incompleta, y la mayoría de los pacientes siguen un curso cuyas recaídas incrementan progresivamente la discapacidad, en especial durante los primeros 5 años^{4,5}. Sin embargo, esto es solo una hipótesis ya que este estudio es de tipo descriptivo, no analítico, por lo que no se realizaron pruebas estadísticas.

El primer ataque de la enfermedad en los pacientes con AQP4 IgG positivos fue mielitis transversa, lo cual podría también explicar la mayor escala de discapacidad en este grupo, la neuritis óptica fue más frecuente en los pacientes con anticuerpos negativos, el 9 % de los pacientes debutó con neuritis y mielitis, de estos se presentaron en la misma proporción en los que tenían anticuerpos positivos y negativos, nuestros hallazgos han sido descritos en algunos estudios epidemiológicos en los que se evidencia que la mielitis transversa es más frecuente en los pacientes con anticuerpos positivos²⁴, una posible explicación de este hallazgo es que no se realiza estudio serológico en casos aislados de NO, lo cual si se realiza en nuestros centros hospitalarios desde hace unos años²⁷.

Durante el curso de la enfermedad las recaídas se manifestaron más frecuentemente como neuritis óptica en la población general, sin embargo, nuevamente los pacientes con AQP4 IgG positivos presentaron más episodios de mielitis, mientras que los pacientes con anticuerpos negativos presentaron más episodios de neuritis, es importante aclarar que publicaciones recientes detectaron anti-AQP4

en el 62,5 % de los pacientes con neuromielitis óptica, el 50 % de los pacientes con mielitis transversa y el 14,3% con neuritis óptica²⁹⁻³².

Enfermedades asociadas y datos de laboratorio

El 46 % de la población tuvo diagnóstico de esclerosis múltiple al inicio de la enfermedad, de estos, la mayoría pertenecían al grupo con anticuerpos positivos; debido a que estos pacientes no tenían clínica compatible, no cumplían con criterios de Mc Donald y evolucionaron desfavorablemente con tratamiento efectivo, se realizó una revaloración paraclínica y radiológica que incluía AQP4-IgG, lo cual permitió el cambio de diagnóstico, esta situación probablemente es reflejo del desconocimiento de la enfermedad en el pasado, dada su baja prevalencia y una falta de intuición clínica hacia esta entidad.

Ningún paciente cumplió criterios para otra enfermedad sistémica, sin embargo las alteraciones más frecuentemente encontradas se presentaron en los pacientes con anticuerpos positivos, lo cual ha sido descrito en la literatura³³⁻³⁵. En nuestro estudio, dos pacientes presentaron ANAS positivos, este hallazgo es normalmente detectado en el 53 % de los pacientes con NMOSD^{33,34}, ningún paciente cumplió criterios para lupus eritematoso sistémico, sin embargo, se presentaron valores positivos de AntiDna, ancas y anti RO, lo que confirma la asociación con procesos autoinmunes³⁶.

La técnica más utilizada para el diagnóstico de NMOSD fue por inmunofluorescencia indirecta (ensayo de acople celular), que tiene una sensibilidad de 76 % y una especificidad de 99 %, por lo cual se considera la mejor técnica disponible actualmente³⁷, teniendo en cuenta la baja sensibilidad de la técnica por EIA (65 %), se recomienda la realización de anticuerpos anti-MOG en los casos negativos³⁸, sin embargo en nuestro medio aun es complicada la realización de esta prueba.

Características de neuroimagen

Se encontraron anormalidades en el parénquima cerebral en el 59 % de los pacientes, la mayoría presentaron lesiones inespecíficas en sustancia blanca, constituyendo un hallazgo comúnmente encontrado en los pacientes con neuromielitis⁴, cinco pacientes demostraron lesiones similares a esclerosis múltiple más frecuentemente en los pacientes con AQP4 IgG positivos, la literatura reporta este hallazgo hasta en un 10 % de los pacientes con criterios definidos^{39,40}. El 18 % presentaron lesiones en tallo, lo cual es una manifestación típica en esta patología menos frecuentemente observado en EM²⁴, tres pacientes presentaron lesiones en tálamo, cuerpo estriado y lóbulo occipital

derecho, los cuales son hallazgos poco comunes descritos en pacientes con NM⁴¹.

Las imágenes en resonancia de columna cervical y torácica evidencian que la mielitis fue un hallazgo común en especial en los pacientes con anticuerpos positivos, con una localización preferencial en la columna cervical, que concuerda con lo descrito en estudios previos²⁷, observamos en nuestra población que los pacientes con anticuerpos positivos mostraron una tendencia a presentar lesiones extensas que comprometen la región cervical y torácica, a tener mayor realce con contraste y más lesiones focales cervicales, este último hallazgo no descarta la presencia de NMO, y puede deberse a la presencia de una enfermedad en remisión²⁶.

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes actualmente están en tratamiento con azatioprina, seguido por rituximab debido a la repuesta ineficaz con corticoide y azatioprina, de estos la mayoría tienen anticuerpos positivos, esto es consistente con la reciente evidencia de la directa contribución de los anticuerpos al daño tisular en NMO, lo cual podría generar un curso con ataques severos a pesar de un tratamiento inmunomodulador e inmunosupresor²⁶. Tres pacientes requirieron inicio de micofenolato después de haber recibido rituximab por la presencia de recaídas después de 3 semanas de tratamiento, sin embargo hay que aclarar que los esquemas de tratamiento con este medicamento aún son discutidos, dada la dificultad de realizar ensayos clínicos debido a la baja prevalencia de la enfermedad y la alta morbilidad de las recaídas⁴², por otro lado, se recomienda monitorización de células B CD27+ en lugar de los CD19+, ya que es la evaluación más sensible para la monitorización del uso de rituximab en la neuromielitis óptica⁴³.

Se realizó una comparación entre el tratamiento recibido al inicio de la enfermedad y la EDSS actual, encontrando que la mediana de EDSS fue de 4.1 en todos los pacientes, hay una tendencia de los pacientes tratados con corticoide solo o asociado a otro medicamento a tener un valor de discapacidad más bajo comparado con los pacientes que recibieron interferón con diagnóstico erróneo de esclerosis múltiple, los cuales tienen la EDSS más alta (5.0), se reconoce que este tratamiento parece ser menos efectivo incluso deletéreo en este tipo de pacientes^{24,44}, por eso la importancia de un diagnóstico correcto especialmente cuando tienen anticuerpos negativos⁴.

Teniendo en cuenta que en Colombia no existen estudios de este tipo, se observaron algunas diferencias no reportadas frecuentemente en otros estudios, como una mayor

discapacidad según la presencia de anticuerpos positivos y la presencia de lesiones focales predominantemente cervicales y el mayor número de proteínas en LCR en los pacientes seropositivos, se generaron hipótesis en cuanto a la discapacidad y progresión de EDSS en estos pacientes.

Por otro lado, nuestras variables de tratamiento parecen evidenciar una respuesta favorable a el uso de corticoides, comparado con el uso de azatioprina sola, y dado que el 31 % de nuestra población recibió rituximab, es necesario un estudio de seguimiento a largo tiempo con un mayor número de pacientes para generar conclusiones respecto a la respuesta a estos tratamientos y sus consecuencias en la progresión de la discapacidad, sin embargo, se generó a partir de este estudio una primera hipótesis para la realización de futuras investigaciones.

Se considera que la ventaja de nuestro estudio fue la gran cantidad de información recolectada en los sujetos estudiados, la mayoría se obtuvieron directamente de los pacientes, evitando así datos inexactos o inválidos, por otro lado, la utilización de nuevas clasificaciones estandarizadas ha permitido estar a la vanguardia de los conocimientos actuales de esta enfermedad, principalmente en su comportamiento clínico y de laboratorio.

La desventaja fue la presencia de sesgos de memoria en cuanto a variables clínicas que dependían del tiempo como el inicio de los síntomas o el número de recaídas, para disminuir este efecto, se correlacionaron los datos con lo reportado en las historias clínicas de la manera más estricta posible.

CONCLUSIONES

En Colombia no se han obtenido datos epidemiológicos ni de comportamiento de esta enfermedad, siendo este estudio la primera caracterización con los nuevos criterios según el Consenso Internacional del 2015, en una muestra de tres centros de hospitalarios de IV nivel; nuestros hallazgos tanto en la clínica, como en los datos de laboratorio e imaginológicas, son similares a los obtenidos en otras poblaciones, teniendo en cuenta que se aplicaron definiciones estandarizadas y metodología estricta. Se observaron algunas características adicionales que requieren más estudios para generar conclusiones acerca del comportamiento de esta patología en nuestra población.

Conflicto de intereses

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

REFERENCIAS

- Pinzón A, Echeverry T, Rodríguez AB. Neuromielitis óptica (enfermedad de Devic). *Acta Med. Colomb.* 2010;35(1):21-5.
- Cree BA, Goodin DS, Hauser SL. Neuromyelitis optica. *Semin Neurol.* 2002;22(2):105-22.
- Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: what it is and what it might be. *Lancet.* 2003;361(9361):889-90.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):805-15.
- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999;53(5):1107-14.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006;66(10):1485-9.
- Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite MI, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler.* 2015;21(7):845-53.
- Kuroiwa Y, Igata A, Itahara K, Koshijima S, Tsubaki T. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1,084 cases. *Neurology.* 1975;25(9):845-51.
- Cabrera-Gómez JA, Kurtzke JF, González-Quevedo A, Lara-Rodríguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol.* 2009;256(1):35-44.
- Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology.* 2011;76(18):1589-95.
- Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJ, Corona V T. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol.* 2008;255(5):710-5.
- Cabre P, Heinzlef O, Merle H, Buisson GG, Bera O, Bellance R, et al. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology.* 2001;56(4):507-14.
- Jacob A, Panicker J, Lythgoe D, Elson L, Mutch K, Wilson M, et al. The epidemiology of neuromyelitis optica amongst adults in the Merseyside county of United Kingdom. *J Neurol.* 2013;260(8):2134-7.
- Pandit L, Kundapur R. Prevalence and patterns of demyelinating central nervous system disorders in urban Mangalore, South India. *Mult Scler.* 2014;20(12):1651-3.
- Bichuetti DB, Oliveira EM, Souza NA, Rivero RL, Gabbai AA. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. *Mult Scler.* 2009;15(5):613-9.
- Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Arch Neurol.* 2012;69(9):1176-80.
- Erwin Chiquete JN-B, Raúl Ayala-Armas, Noé Gutiérrez-Gutiérrez,, Alejandro Solórzano-Meléndez DR-T, Mariana Gómez-Rincón, José L. Ruiz-Sandoval. Neuromielitis óptica: actualización clínica. *Rev Neurol.* 2010;51(5):289-94.
- Vanda A Lennon DMW, Thomas J Kiyzer. Sean J Pittock. Oudia F Lucchmetti. Kazuo fujiharo, Ichiro Nakashima. Brian G Weinshenker. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The lancet.* 2004;364(9451):2106-12.
- Ayuga-Loro F, Teixeira-Azcona A. [Clinical variability in neuromyelitis optica: three case reports]. *Rev Neurol.* 2011;52(3):154-8.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.* 2005;202(4):473-7.
- Sebastián de la Cruz F, López-Dolado E. [Devic's optic neuromyelitis: analysis of 7 cases]. *Rev Neurol.* 1999;28(5):476-82.
- Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):535-44.
- Hervás-García JV, Grau-López L, Doménech-Puigcerver S, Ramo-Tello C. [Encephalopathy and neuromyelitis optica: the importance of recognising atypical symptoms]. *Rev Neurol.* 2014;58(1):20-4.
- 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(2):177-89.
- Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2005;23(1):17-38.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation.* 2012;9(número):14.
- Collongues N, Marignier R, Jacob A, Leite M, Siva A, Paul F, et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler.* 2013;20(8):1086-94.
- Siritho S, Nakashima I, Takahashi T, Fujihara K, Prayoonwiwat N. AQP4 antibody-positive Thai cases: clinical features and diagnostic problems. *Neurology.* 2011;77(9):827-34.
- Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, Tavolato B, Giometto B, Graus F, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO). Application in a series of suspected patients. *J Neurol.* 2007;254(9):1233-7.
- Pittock SJ. Neuromyelitis optica: a new perspective. *Semin Neurol.* 2008;28(1):95-104.
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: clinical syndrome and the NMO-IgG autoantibody marker. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;318(número):343-56.
- Graber DJ, Levy M, Kerr D, Wade WF. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J Neuroinflammation.* 2008;5(número):22.
- Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, Misu T, Narikawa K, Nakamura M, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(9):1073-5.
- Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol.* 2008;65(1):78-83.
- Echevarría G, Tróccoli G, D'Annuncio E, Gutiérrez O. [Devic's optic neuromyelitis: presentation as an inflammatory spinal tumour]. *Rev Neurol.* 2001;33(1):41-4.
- Sergio P, Mariana B, Alberto O, Claudia U, Oscar R, Pablo M, et al. Association of neuromyelitis optic (NMO) with autoimmune disorders: report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2010;29(11):1335-8.
- Ruiz-Gaviria R, Baracaldo I, Castañeda C, Ruiz-Patiño A, Acosta-Hernandez A, Rosselli D. Specificity and sensitivity of aquaporin 4 antibody detection tests in patients with neuromyelitis optica: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(4):345-9.

38. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014;82(6):474-81.
39. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2006;63(3):390-6.
40. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120(Pt 11):2059-69.
41. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol*. 2006;63(7):964-8.
42. Anu Jacob M, MRCP, DM, Brian G. Weinshenker M, Ivo Violich B. Treatment of Neuromyelitis Optica With Rituximab. *Arch Neurol*. 2008;65(11):1443-8.
43. Fernández-Megía MJ, Casanova-Estruch B, Pérez-Miralles F, Ruiz-Ramos J, Alcalá-Vicente C, Poveda-Andrés JL. Clinical evaluation of rituximab treatment for neuromyelitis optica. *Neurologia*. 2015;30(8):461-4.
44. Papeix C, Vidal JS, de Seze J, Pierrot-Deseilligny C, Tourbah A, Stankoff B, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2007;13(2):256-9.