

## Neuromielitis óptica: Estado del arte

### Neuromyelitis optica: State of the art

Jorge Daza Barriga<sup>1</sup>, Angélica Roncallo Del Portillo<sup>2</sup>

#### Resumen

*La neuromielitis óptica es una enfermedad desmielinizante idiopática, severa, del sistema nervioso central que afecta principalmente el nervio óptico y la médula espinal.*

*Los hallazgos clínicos, imagenológicos e inmunológicos permiten diferenciar la neuromielitis óptica de los casos severos de esclerosis múltiple. Los anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG-NMO) en el suero sirven como marcador específico de la neuromielitis óptica. La IgG de la NMO es el primer marcador específico de una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central. El blanco molecular de la IgG-NMO identificado es el canal de acuaporina 4, abundante a nivel cerebral y se encuentra en la membrana plasmática de los astrocitos. La seropositividad de IgG-NMO ha sido incorporada en los nuevos criterios de diagnóstico de neuromielitis óptica. La presentación clínica y el curso de la enfermedad puede ser con recaídas en 80-90% y en un 10-20% curso monofásico. La terapia con corticosteroides intravenosos normalmente es el tratamiento inicial para los ataques agudos de neuritis óptica o mielitis. La plasmaféresis es la terapia de rescate cuando no hay respuesta a los esteroides durante los ataques de neuromielitis óptica. Los agentes inmunosupresores se usan para la prevención de las recaídas. El tratamiento con inmunosupresores está indicado en los pacientes con diagnóstico de neuromielitis óptica y recaídas.*

**Palabras claves:** Neuromielitis óptica, IgG-NMO, acuaporina 4, mielitis transversa, neuritis óptica, esclerosis múltiple.

Fecha de recepción: 30 de octubre de 2007  
Fecha de aceptación: 28 de noviembre de 2007

<sup>1</sup> Internista - neurólogo. Coordinador de la Unidad de Neurología Clínica de la Costa; profesor titular de Neurología de pre y postgrado de la Universidad Libre, Barranquilla (Colombia). Correspondencia: Clínica de la Costa, carrera 50, N° 80-50. [jorge\\_daza@hotmail.com](mailto:jorge_daza@hotmail.com)

<sup>2</sup> Residente de III año de Medicina Interna, Universidad Libre, Barranquilla (Colombia). [angelica\\_roncallo@yahoo.es](mailto:angelica_roncallo@yahoo.es)

## Abstract

Neuromyelitis optica is an idiopathic, severe, demyelinating disease of the central nervous system predominantly affecting optic nerves and spinal cord. Clinical, radiologic, and immunologic features distinguish neuromyelitis optica from other severe cases of multiple sclerosis. A serum immunoglobulin G autoantibody (NMO-IgG) serves as a specific marker for Neuromyelitis optica. NMO-IgG is the first specific marker for a central nervous system demyelinating disease. The molecular target of NMO-IgG was identified as aquaporin-4 water channel, is the most abundant water channel in the brain and is concentrated in the astrocyte membranes that border. NMO-IgG seropositivity is now incorporated into new diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Clinical onset and course is 80–90% relapsing course, 10–20% monophasic course. Intravenous corticosteroid therapy is commonly the initial treatment for acute attacks of optic neuritis or myelitis. Therapeutic plasmapheresis is an effective rescue treatment for steroid unresponsive NMO attacks. Immunosuppressive agents are used for relapse prevention. Immunosuppressive treatment is indicated in patients with a diagnosis of relapsing neuromyelitis optica.

**Key words:** Neuromyelitis optica, NMO-IgG, aquaporin-4, Optic Neuritis, transverse myelitis, multiple sclerosis.

## INTRODUCCIÓN

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad idiopática autoinmune desmielinizante e inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que afecta el nervio óptico y la médula espinal en forma simultánea o secuencial (1, 2).

La primera descripción que asociaba la inflamación medular y el compromiso del nervio óptico caracterizado por pérdida visual fue realizada por Sir Christopher Allbutt en 1870 (3). Posteriormente, en 1894 Eugéne Devic y Fernand Gault describieron 17 casos de pacientes que presentaban alteraciones visuales caracterizados por pérdida de la visión uni o bilateral y posterior desarrollo de compromiso motor consistente en pérdida de la fuerza muscular en miembros inferiores, alteración de la sensibilidad y problemas vesicales, secundarios a la inflamación del nervio óptico y la médula espinal, conociéndose esta entidad como síndrome de Devic (3, 4, 5, 6,7).

Desde que se describió la enfermedad ha existido controversia acerca de si se trata

de una entidad clínica independiente, una variante de la esclerosis múltiple (EM), o un síndrome que puede aparecer en diversas enfermedades de índole autoinmune; pero el reciente reconocimiento de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) de la neuromielitis óptica (IgG-NMO) en el suero de los pacientes y del blanco inmunológico de la enfermedad, el canal de acuaporina 4, definitivamente cataloga esta enfermedad como una entidad clínica diferente de otros trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (1, 8, 9,10).

Se ha asociado la NMO a lupus eritematoso sistémico, tuberculosis pulmonar, encefalomiелitis diseminada aguda, síndrome de Sjögren, tiroiditis autoinmune, entre otras causas. La detección de anticuerpos (antitiroideos, anticardiolipina y antinucleares) es frecuente (3, 11, 12 13).

En un 50% de los pacientes existe el antecedente de un cuadro infeccioso previo (3). En Colombia fue descrito un caso que asociaba la neuromielitis óptica consecutiva a malaria por *Falciparum* (14).

Recientemente fueron descritos 2 casos de neuromielitis óptica asociado con sensibilidad al gluten documentado por la detección de anticuerpos circulantes contra la gliadina, y cambios histológicos duodenales que mostraron incremento de linfocitos intraepiteliales y células linfoplasmocitarias en la lámina propia, el HLA fue positivo para antígenos asociados con la enfermedad celíaca; la resonancia magnética con gadolinio mostró una panmielitis extensa con edema de la médula hasta el cono medular y áreas de necrosis focal; tras el tratamiento con corticoides por 5 semanas se observó mejoría significativa clínica, imagenológica y de los títulos de anticuerpos antigliadina (15).

La neuromielitis óptica ocurre en aproximadamente en 1 de cada 3 casos de Esclerosis Múltiple (MS), encontrándose en Asia en donde se reconoce como Esclerosis Múltiple óptico-espinal (16).

Actualmente se ha establecido que la neuromielitis óptica tiene un comportamiento clínico, inmunológico, imagenológico, de laboratorio y patológico diferente de la esclerosis múltiple (1, 17,18, 19).

La enfermedad se puede presentar en forma monofásica o recurrente, caracterizada por una mielitis transversa aguda y neuritis óptica aguda o subaguda unilateral o bilateral (20).

Las poblaciones asiáticas y africanas clásicamente sobre expresadas en las cohortes de NMO cuando se comparan con las cohortes de esclerosis múltiple y se han descrito algunos casos familiares, lo cual sugiere una influencia genética en la susceptibilidad a la NMO (1).

### **Immunopatogénesis de la neuromielitis óptica**

El advenimiento de la IgG de la NMO y la

identificación del canal de acuaporina 4 como blanco inmunológico han permitido avanzar en la comprensión de los mecanismos inmunopatogénicos implicados en la NMO (1).

La NMO se restringe a la médula espinal y al nervio óptico afecta la sustancia gris y blanca. La IgG e IgM, así como los productos de activación del complemento, se depositan siguiendo un modelo vasculo-céntrico expresando el papel patogénico de los autoanticuerpos (21).

### **Inmunoglobulina G en la neuromielitis óptica**

Recientemente se identificó la IgG de la NMO como un anticuerpo específico que se presenta en esta enfermedad. En el 2004 Lennon y cols. a través de ensayos de inmunofluorescencia indirecta en sustratos de tejido del SNC de ratones reconocen un anticuerpo específico denominado NMO-IgG. Este grupo de investigadores identificaron una proteína (acuaporina 4) como el primer autoantígeno definido en un proceso de desmielinización inflamatoria del SNC en el humano. Esta proteína hace parte íntegra de la membrana de plasmática de los astrocitos (10).

Lennon y cols. en un estudio identificaron que 33 (73%) de 45 pacientes con NMO clínicamente definida eran seropositivos para IgG. Dos de 19 pacientes que presentaban enfermedad óptico-espinal y que finalmente se les diagnosticó esclerosis múltiple eran positivos para IgG, y ningún paciente de 56 pacientes con otras enfermedades neurológicas, o enfermedades sistémicas autoinmunes, fue seropositivo para IgG-NMO. Los pacientes seropositivos diagnosticados como esclerosis múltiple tenían características sugestivas de NMO, y es posible que este biomarcador sea el mejor criterio para distinguir

entre Esclerosis múltiple del prototipo de NMO (1).

La IgG-NMO ha sido detectada en el suero de los pacientes con trastornos relacionados con Neuromielitis óptica, incluyendo la Esclerosis Múltiple óptico-espinal asiática, mielitis recurrente asociada con lesión medular longitudinal extensiva, neuritis óptica aislada recurrente y neuritis óptica o mielitis en el contexto de enfermedades asociadas a órganos específicos y enfermedades autoinmunes no órgano específicas (22).

### Blanco Inmunológico

Las acuaporinas son una familia de proteínas que constituyen canales que permiten el paso del agua en forma selectiva y otras además permiten el paso de glicerol y otros solutos de bajo peso molecular.

**Canal de Acuaporina 4 (AQP4):** Se localiza fundamentalmente en las interfases entre el cerebro y los espacios líquidos asociados, es el más abundante a nivel cerebral, se expresa en células astrogliales, células endoteliales y endoteliales, además en el núcleo supraóptico del hipotálamo rodeando a las neuronas secretoras de ADH. Se ha encontrado asociado a un canal de potasio en células de Müller en la retina, facilitando el paso del líquido en respuesta al movimiento del potasio para regular el volumen intracelular y las concentraciones de K<sup>+</sup>. A nivel renal se ha identificado el canal de acuaporina 4 a nivel de la médula en las membranas basolaterales de las células principales del túbulo colector, interviniendo en el flujo de agua ante la estimulación máxima de la ADH (23).

La AQP4 tiene un papel fisiopatológico en la formación del edema cerebral y la intoxicación hídrica (10).

Las áreas del sistema nervioso central que tienen concentraciones más altas de AQP4 coinciden con los sitios de anomalías cerebrales encontradas en la resonancia magnética en un 10% de los pacientes con NMO (7, 24, 25).

Takahashi y cols. desarrollaron un nuevo ensayo de inmunofluorescencia indirecta para anticuerpos anti-acuaporina-4 usando líneas celulares humanas (HEK). Compararon esta técnica con el ensayo normal para IgG-NMO en 10 pacientes con NMO, 10 con esclerosis múltiple y 5 con otros desórdenes neurológicos. Ocho pacientes del grupo NMO fueron positivos usando el ensayo acuaporina-4, comparado con seis de 10 pacientes cuando el test de referencia usado era NMO-IgG. Ninguno del grupo control o esclerosis múltiple fue positivo con cualquiera de los dos métodos (1, 26).

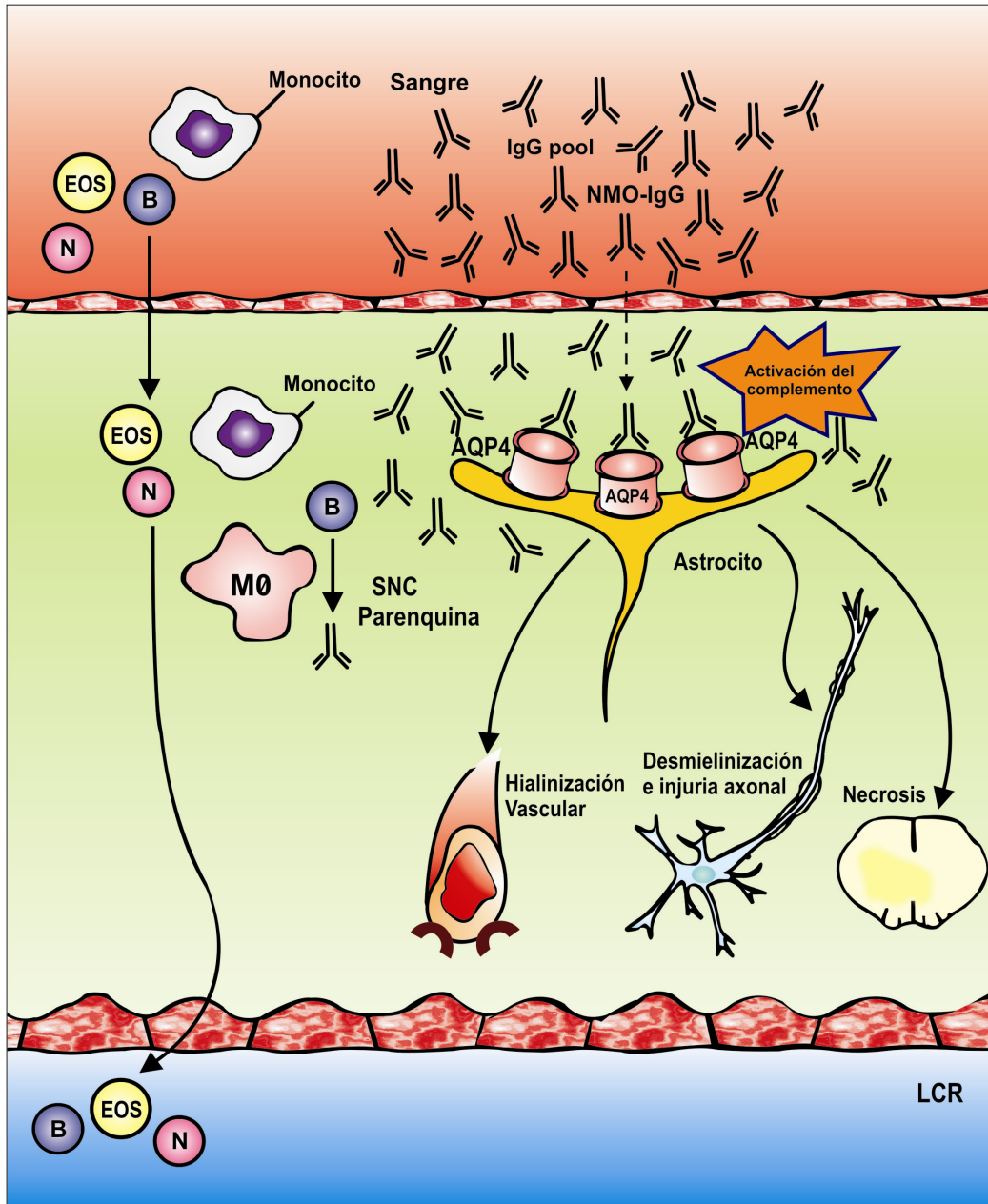
La NMO puede representar el primer ejemplo de una nueva clase de canalopatías autoinmunes diferentes de la esclerosis múltiple (20).

### Hipótesis Inmunopatológica

Teniendo en cuenta los hallazgos actuales inmunológicos en la NMO se puede establecer una posible hipótesis de los mecanismos inmunopatológicos implicados. En un individuo susceptible, un antígeno desconocido es el detonante para estimular la producción de inmunoglobulina circulante (NMO-IgG). Estos anticuerpos son capaces de alcanzar su antígeno designado, acuaporina-4, a través de la barrera hematoencefálica, ligar el anticuerpo e iniciar la activación del complemento y la respuesta inflamatoria. Fracciones del complemento, citocinas (Interleucina 17, Interleucina -8),

se encuentran elevados en NMO y reclutan células inflamatorias. La ruptura del canal celular transportador de agua y la intensa

necrosis inflamatoria de la NMO pueden explicar las características radiológicas y los hallazgos de patología de NMO (1). Ver figura 1.



NMO-IgG: Inmunoglobulina G de la neuromielitis óptica, AQP4: Acuaporina 4, EOS: Eosinófilo, B: Basófilo, MØ: Macrófago, LCR: Líquido cefalorraquídeo.

Adaptado de: Wingerchuk DM et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 2007; 9: 805-15.

**Figura 1.** Hipótesis de la inmunopatogénesis de la neuromielitis óptica

**Tabla 1**  
Características clínicas de la neuromielitis óptica

<i>Compromiso</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mielitis transversa y neuritis óptica</li> </ul>
<i>Inicio y curso clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicio con recaídas</li> <li>• 10 al 20% curso monofásico</li> <li>• 89-90% recaídas</li> </ul>
<i>Edad de inicio</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 39 años</li> </ul>
<i>Sexo F: M</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9:1</li> </ul>
<i>Curso progresivo secundario</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infrecuente</li> </ul>
<i>Bandas oligoclonales en el LCR</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15-30%</li> </ul>

Adaptado de: Wingerchuk DM et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 2007; 9: 805-15.

La falta de proliferación clonal de la IgG en el líquido cefalorraquídeo (bandas oligoclonales) no sería sorprendente, porque los anticuerpos patógenos circulan en la sangre y no se generan en el compartimiento del SNC como en la esclerosis múltiple (1, 19).

### Patología de la neuromielitis óptica

Se encuentra inflamación vasculocéntrica, con depósitos del complemento, necrosis, y a menudo cavitación a nivel de la médula espinal y el cerebro (21). La desmielinización en la neuromielitis óptica se extiende por múltiples segmentos de la médula espinal, ocasionando necrosis y cavitación que afectan a la sustancia gris y a la sustancia blanca (21, 27, 28). Eosinófilos, neutrófilos son comúnmente encontrados en las lesiones inflamatorias e infiltrativas o lesiones activas de la NMO, y que al penetrar a los vasos vertebrales se hialinizan (29).

El complemento y las inmunoglobulinas son componentes depositados en forma vasculocéntrica, característicamente en las lesiones activas de NMO, y forman una especie de roseta. Se ha encontrado pérdida temprana de los canales de acuaporina-4 en las lesiones de NMO en cerebro, médula espinal y nervio óptico (1, 21, 30,31).

### Anormalidades cerebrales en la neuromielitis óptica

Lennon y cols. encontraron en una serie de 60 pacientes que el compromiso cerebral evidenciado en resonancia magnética eran lesiones inespecíficas en el 60% de los casos, sin embargo, en un 10% de los pacientes se encontró lesiones similares a esclerosis múltiple, usualmente asintomáticas. El 8%, en su mayoría niños, tuvo lesiones diencefálicas, tronco cerebral o lesiones cerebrales atípicas para esclerosis múltiple. Cuando los síntomas estuvieron presentes, éstos fueron sutiles, excepto en un paciente que presentó un estado comatoso con grandes lesiones cerebrales (7).

### Características clínicas, curso y pronóstico de la neuromielitis óptica

La neuromielitis óptica es una entidad monofásica o recidivante caracterizada por una mielitis transversa grave asociada con neuritis óptica uni o bilateral. Los síntomas aparecen en horas a días, generalmente precedidos por cefalea, náuseas, fiebre o malestar general (32).

Si la aparición de la neuritis óptica y de la mielitis transversa ocurre en un lapso in-

inferior a un mes, es característico de la forma monofásica. En las formas recurrentes, el intervalo entre ambos episodios es mayor a tres meses (33). Sin embargo, el intervalo de separación entre la neuritis a mielitis puede ser de años o décadas (34).

Las recaídas ocurren dentro del primer año en el 60% de los pacientes y a los 3 años en un 90% (22, 35). A los 5 años del inicio de la enfermedad más del 50% de los pacientes con recaídas presentan ceguera de uno o ambos ojos (22). El dolor ocular, la pérdida de la visión y la mielitis con paraplejía simétrica grave, pérdida de la sensibilidad por debajo de la lesión y disfunción vesical es lo más frecuente (22).

La mielitis cervical puede extenderse hasta el tallo cerebral y ocasionar náuseas, hipo y depresión respiratoria aguda (36,37). Otros síntomas típicos de la desmielinización a nivel de la médula espinal incluyen los paroxismos de espasmos tónicos (recurrentes, espasmos dolorosos del tronco y las extremidades que duran de 20 a 45 segundos) y el signo de Lhermitte (presencia de disestesias a nivel de la columna vertebral o extremidades a la flexión del cuello) (22).

La neuromielitis óptica es aproximadamente 9 veces más frecuente en mujeres que en hombres (38, 39).

Se ha estimado que cerca del 10 - 20% de los pacientes desarrollan una enfermedad monofásica, 80 al 90% presentan recidivas que comprometen a los nervios ópticos y la médula espinal (22). Muy rara vez los pacientes tienen un curso lentamente progresivo hasta la muerte (40).

La edad media de presentación de la NMO es de 39 años, pero también puede ocurrir en niños y en personas ancianas (41, 42).

La forma monofásica es más frecuente en los jóvenes (edad media=27 años). Los pacientes que presentan una enfermedad recidivante tienen una evolución tórpida con un comportamiento muy agresivo, brotes frecuentes y graves y con un pronóstico muy malo (42).

En una publicación del Grupo Italiano de Estudio de Devic, en la que hicieron un seguimiento por espacio de  $8.8 \pm 3.5$  años de 46 pacientes con recaída de NMO, encontraron un promedio anual de recaída de  $1.3 \pm 1.2$  años. En cuanto a la evaluación de la discapacidad, emplearon la escala de estado de discapacidad de Kurtzke, y encontraron que después de 5, 10 y 15 años del diagnóstico de la enfermedad alcanzaron una discapacidad moderada (*score* de 3) el 65, 82 y 86% respectivamente; (*score* de 6), 42, 53 y 69% de los casos y muerte (*score* de 10) el 8, 12 y 23% de los casos. La probabilidad de alcanzar un *score* de 3 se correlacionó estadísticamente con la edad de inicio, intervalo entre el primero y segundo ataque y la tasa de recaída. La probabilidad de alcanzar un *score* 6 fue correlacionado con el *score* residual al inicio y la tasa de recaída. Durante el seguimiento, las lesiones en sustancia blanca aparecieron en 8 sujetos. Las anomalías en el líquido cefalorraquídeo se evidenciaron en el 65.9%, y se encontró pleocitosis (38.6 %), bandas oligoclonales (34.1 %), incremento de la proteinorraquia (25 %) (39).

### **Criterios de diagnóstico**

En 1999 Wingerchuk y colaboradores amplían los criterios diagnósticos de neuromielitis óptica e incluyen:

#### ***Criterios mayores***

1. Neuritis óptica

2. Mielitis aguda
3. Sin evidencia clínica de afectación de otras áreas fuera del nervio óptico o la médula

#### *Apoyo*

1. RNM cerebral negativa al inicio
2. RNM medular con señal anormal que afecta al menos tres segmentos
3. Pleocitosis del líquido cefalorraquídeo > 50 por 10<sup>6</sup> leucocitos o 5 por 10<sup>6</sup> neutrófilos.

#### *Menores*

1. Neuritis óptica bilateral
2. Neuritis óptica grave con agudeza visual < 20/200 en al menos un ojo
3. Debilidad muscular relacionada con el brote en una o más extremidades.

Para el diagnóstico se requería la presencia de todos los criterios mayores y uno de apoyo o dos menores (20).

Con el descubrimiento de la IgG-NMO estos criterios fueron replanteados, y actualmente están basados en un análisis variable, demográfico, clínico, imagenológico y en datos de laboratorio. Los criterios actuales requieren la presencia de 2 criterios absolutos más al menos 2 criterios de apoyo (43). Tabla 2.

El planteamiento de estos nuevos criterios ha generado controversia por la inclusión de IgG-NMO, sin embargo, varios estudios han validado la sensibilidad y especificidad de IgG-NMO de 73 y 91% respectivamente (1).

**Tabla 2**

Criterios de diagnóstico de la neuromielitis óptica

<b>Criterios absolutos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuritis óptica</li> <li>• Mielitis aguda</li> </ul>
<b>Criterios de apoyo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resonancia magnética cerebral no concluyente para esclerosis múltiple.</li> <li>• Resonancia magnética de la médula con lesiones en T2 contiguas en 3 o más segmentos vertebrales</li> <li>• Seropositividad de la prueba NMO-IgG</li> </ul>

NMO-IgG: Inmunoglobulina G de la neuromielitis óptica.

Adaptado de: Wingerchuk DM et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 2007; 9: 805-15.

#### **Factores clínicos de recidiva y mal pronóstico**

Estudios de la Clínica Mayo encontraron en una población de 80 pacientes con diagnóstico de neuromielitis óptica (57 variedad recurrente y 23 monofásicos) como factores de predicción clínica asociados a riesgo de recidiva:

1. Aumento del intervalo entre los dos episodios iniciales
2. Edad avanzada al inicio de la enfermedad
3. Sexo femenino
4. Menor incapacidad motora tras la mielitis

**Factores de mal pronóstico** (asociados a mayor mortalidad)

Antecedentes de otras enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico u otro trastorno no órgano específico):



1. Mayor frecuencia de recurrencias en los dos primeros años
2. Mejor recuperación motora de la mielitis (39)

### Neuroimágenes

La resonancia magnética de la médula espinal realizada en los primeros días a semanas posterior al ataque agudo de mielitis se caracteriza por lesiones medulares centrales que comprometen 3 o más segmentos vertebrales (1). En las fases más tardías de la enfermedad se ha encontrado atrofia y la cavitación central (1).

Las lesiones a nivel cerebral no son consideradas características de NMO. Durante el ataque agudo de neuritis óptica se pueden visualizar el realce del nervio óptico con la administración de gadolinio (22, 44). Además, la presencia de edema cerebral se evidencia mejor con el medio de contraste (45). Pittock y cols. evaluaron la resonancia magnética cerebral de 60 pacientes con NMO; las lesiones encontradas en 36 pacientes (60%) eran pequeñas y no específicas; 6 pacientes (10%) tenían múltiples lesiones (1).

### Líquido cefalorraquídeo

En la neuromielitis óptica se encuentra a nivel del líquido cefalorraquídeo pleocitosis importante ( $>50 \times 10^6$  leucocitos/L) a expensas de neutrófilos (46, 47). Las bandas oligoclonales de IgG están presentes en un 15 a 30% de los pacientes (48).

### Esclerosis múltiple óptico-espinal asiática

La esclerosis múltiple óptico-espinal asiática y la neuromielitis óptica tienen característica de neuroimagen, serológicas e inmunopatológicas similares (16, 49).

La IgG de NMO fue detectada en 7 de 12 pacientes japoneses con diagnóstico de esclerosis múltiple óptico-espinal. La NMO y la esclerosis múltiple óptico-espinal asiática ha sido considerada como una misma enfermedad, teniendo en cuenta los hallazgos de infiltración perivascular de eosinófilos y el depósito de inmunoglobulinas característicos encontrados en las muestras de patología y la detección del complemento encontrados en estos especímenes (49, 50).

Una de las propuestas del grupo de la Clínica Mayo es reclasificar a los pacientes japoneses con la variante de Esclerosis Múltiple óptico-espinal como Neuromielitis Óptica. Los pacientes japoneses con Esclerosis múltiple óptico-espinal expresan en el 90% de los casos el alelo DPB1\*0501 del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II; sin embargo, este se ha identificado en el 60% de la población japonesa. Estos pacientes presentan ataques graves, relacionados con neuritis óptica y mielitis longitudinal extensiva, carecen de bandas oligoclonales en el LCR y tienen un pronóstico generalmente malo. Algunos reportes han mostrado que el uso de interferón beta no ha sido terapéuticamente eficaz en pacientes con esta variedad y los agentes inmunosupresores son beneficiosos (51).

### Diagnóstico diferencial

Existen diversas enfermedades desmielinizantes a nivel del sistema nervioso central con las que se debe establecer diagnóstico diferencial; entre las más importantes se encuentran la neuritis óptica y la esclerosis múltiple.

### Neuritis óptica

La neuritis óptica es una condición desmieli-

nizante, inflamatoria del nervio óptico, está asociada a una variedad de trastornos autoinmunes sistémicos, siendo la principal entidad la esclerosis múltiple (52).

La desmielinización aguda en la neuritis óptica (como primer evento clínico de desmielinización) se presenta en el 15 al 20% de los pacientes con esclerosis múltiple, y algunas veces esto puede ocurrir durante el curso de la enfermedad en el 50% de los pacientes. La edad de presentación oscila entre los 20 a 50 años. Para el diagnóstico de neuritis óptica es necesario tener en cuenta una adecuada historia clínica y examen físico. Estos pacientes presentan pérdida visual que se presenta en un período de horas a días (máximo 10 días), generalmente monocular, existe dificultad en el reconocimiento de colores, especialmente el rojo, dolor ocular alrededor y detrás del ojo, especialmente con los movimientos oculares que encuentran en el 90% de los pacientes y se resuelve dentro de la primera semana. En la neuritis óptica, al examen físico se encuentran señales de neuropatía óptica (defectos en el campo visual, defectos pupilares aferentes, disminución de la visión de los colores y reducción de la agudeza visual); en la fundoscopia se puede encontrar edema en un tercio de los pacientes; la presencia de hemorragia y exudado a nivel de la retina es rara. La recuperación visual se inicia entre la segunda y la cuarta semana y generalmente llega a 20/20 o mejor en el 75% de los pacientes (53).

### **Esclerosis múltiple**

La esclerosis múltiple es la principal entidad clínica en los diagnósticos diferenciales con la neuromielitis óptica. Se caracteriza por ser progresiva, cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales (placas) en la sustancia blanca cerebral, en donde se presenta pérdi-

da de mielina (desmielinización), con preservación relativa de los axones en la fase precoz, aunque puede estar muy afectada en las fases finales (54). La esclerosis múltiple es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes de Europa y Norteamérica. Las lesiones en forma típica se distribuyen a nivel perivenular y se localizan más frecuentemente en la sustancia blanca periventricular y subpial. Estas lesiones suelen ser múltiples y están distribuidas por todo el sistema nervioso central. Las placas de desmielinización son de dos tipos, dependiendo de la actividad de la enfermedad. Una lesión aguda, en la que la principal característica patológica es la inflamación; en las lesiones crónicas, lo principal es la desmielinización franca que progresivamente se acompaña de degeneración axonal y de gliosis. Existe compromiso de los nervios ópticos, la sustancia blanca periventricular del cerebro, cerebelo y la médula espinal (55).

Desde el punto de vista clínico, la presentación es variable, es frecuente la aparición de parestesias, debilidad, diplopía, alteraciones de la visión, nistagmos, disartria, ataxia, alteraciones de la sensibilidad profunda, disfunción vesical, alteraciones emocionales y deterioro cognitivo, y se establecen cuadros sindrómicos. El síntoma de comienzo más frecuente es la alteración de la sensibilidad, que se encuentra hasta un 40-45% de los pacientes, en un 40% aparece alteración motora, caracterizada por la pérdida de fuerza en 1 o más miembros. Las alteraciones visuales se deben a la afección del nervio o el quiasma; es frecuente la presencia de escotoma central, disminución de la agudeza visual. El fondo de ojo puede ser normal, o presentar edema de papila o el signo de Marcus-Gunn. Los síntomas característicos durante el curso de la enfermedad son: alteraciones motoras en

un 90-95%, alteraciones sensitivas en un 77% y cerebelosas en un 75%. Posteriormente se presentan alteraciones en el tronco cerebral, en el control de esfínteres (55, 56, 57).

en la demostración objetiva de diseminación de las lesiones en tiempo y espacio. La resonancia magnética fue introducida a estos criterios para facilitar el diagnóstico

**Tabla 3**  
Criterios de diagnóstico de la esclerosis múltiple

Pasos para realizar el diagnóstico de EM	
Presentación clínica	Datos adicionales necesarios
2 o más ataques (recaídas) 2 o más lesiones clínicas objetivas	Ninguno; la evidencia clínica es suficiente (la evidencia adicional es deseable pero puede ser consistente con EM)
2 o más ataques 1 lesión clínica objetiva	Diseminación en espacio, demostrada por: RNM o LCR positivo y 2 o más lesiones en la RNM consistente con EM o un futuro ataque clínico que comprometa un sitio diferente
1 ataque 2 o más lesiones clínicas objetivas	Diseminación en tiempo, demostrada por: RNM o un segundo ataque clínico
1 ataque 1 lesión clínica objetiva (presentación monosintomática)	Diseminación en espacio, demostrada por: RNM o LCR positivo y 2 o más lesiones en la RNM compatibles con EM y Diseminación en <u>tiempo</u> demostrada por: RNM o un segundo ataque clínico
Insidiosa progresión neurológica sugestiva de EM (EEM progresiva primaria)	LCR positivo y Diseminación en espacio demostrada por: Evidencia en la RNM de 9 o más lesiones cerebrales en T2 2 o más lesiones en médula espinal 4-8 lesiones cerebrales y 1 lesión de médula espinal PE positivos con 4-8 lesiones en la RNM PE positivos con <4 lesiones cerebrales más 1 lesión de la médula espinal y Diseminación en tiempo demostrada por: RNM o progresión continuada por 1 año

Criterios de McDonald, 2001.

EM: Esclerosis múltiple, RNM: Resonancia magnética, LCR: Líquido cefalorraquídeo, PE: potenciales evocados.

**Imágenes de resonancia nuclear magnética (RNM):** Tres de cuatro:

- 1 lesión que refuerza con gadolinio (Gd) o 9 lesiones hiperintensas en T2 si no refuerzan con Gd
- 1 lesión o más infratentorial
- 1 lesión o más yuxtacortical
- 3 lesiones o más periventriculares

**Líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo incluye:** Banda oligoclonal IgG en LCR (y no en suero) o índice IgG elevado.

El diagnóstico de esclerosis múltiple fue establecido en el 2001 por un panel internacional que describió los criterios para el diagnóstico. Los criterios de McDonald se centran

de esclerosis múltiple en pacientes con síndromes clínicos aislados que sugieren esclerosis múltiple. En estos pacientes, que padecieron un ataque y que presentan

evidencia clínica objetiva de una lesión, es necesaria la demostración de diseminación de la lesión en tiempo y espacio para hacer el diagnóstico de esclerosis múltiple (58). Tabla 3.

En marzo del 2005, en Ámsterdam, un grupo de expertos en esclerosis múltiple re-

visó y actualizó los criterios de McDonald, bajo la coordinación de Chris H. Polman, y publicaron los nuevos criterios diagnósticos para la esclerosis múltiple denominados "Las revisiones del 2005 del Criterio de McDonald" (59). Tablas 4 y 5.

**Tabla 4**

Revisión de los criterios de Mcdonald en la resonancia magnética para el diagnóstico de la esclerosis múltiple, 2005

RESULTADOS EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA Tres de las cuatro siguientes:	EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una lesión cerebral o espinal captante de gadolinio o nueve lesiones cerebrales hiperintensas en T2 y/o lesiones medulares en caso de no haber lesión captante de contraste.</li> <li>• Una o más lesiones infratentoriales o en médula espinal</li> <li>• Una o más lesiones yuxtacorticales</li> <li>• Tres o más lesiones periventriculares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una lesión captante por lo menos tres meses después del evento inicial en un lugar diferente del sitio de la lesión inicial.</li> <li>• Una nueva lesión en T2 detectada en un nuevo estudio de imagen realizado por lo menos 30 días después del evento inicial.</li> </ul>

Adaptado de: *Annals of neurology*, 2005. Diagnostic Criteria for multiple sclerosis: revisions to the McDonald criteria, vol. 58, N° 6.

**Tabla 5**

Revisión de los criterios de Mcdonald para esclerosis múltiple, 2005

PRESENTACIÓN CLÍNICA	DATOS ADICIONALES NECESARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 o más ataques; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones</li> <li>• 2 o más ataques; evidencia clínica objetiva de 1 lesión</li> <li>• 1 ataque; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones</li> <li>• 1 ataque; evidencia clínica objetiva de 1 lesión (presentación monosintomática, síndrome clínico aislado)</li> <li>• Progresión neurológica insidiosa sugestiva de esclerosis múltiple</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguno</li> <li>• Diseminación en espacio demostrado por: <ul style="list-style-type: none"> <li>o RMN o</li> <li>o 2 o más lesiones detectadas en RMN consistentes con esclerosis múltiple más LCR positivo</li> </ul> </li> <li>• Ataque clínico adicional esperado implicando un sitio diferente</li> <li>• Diseminación en tiempo demostrado por: <ul style="list-style-type: none"> <li>o RMN o</li> <li>o Ataque clínico secundario</li> </ul> </li> <li>• Diseminación en espacio demostrado por: <ul style="list-style-type: none"> <li>o RMN o</li> <li>o 2 o más lesiones detectadas en RMN consistentes con esclerosis múltiple más LCR positivo y diseminación en tiempo demostrado por: <ul style="list-style-type: none"> <li>- RMN o</li> <li>- Ataque clínico secundario</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Un año de progresión de la enfermedad (retrospectivamente o prospectivamente determinado) y 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>o RMN cerebral positiva (9 o lesiones en T2 o 4 o más lesiones en T2 con PE positivos)</li> <li>o RMN con lesiones en médula espinal (2 lesiones focales en T2) o LCR positivo</li> </ul> </li> </ul>

RNM: Resonancia Magnética Cerebral, LCR: Líquido cefalorraquídeo, PE: potenciales visuales evocados

Adaptado de: *Annals of neurology*, 2005. Diagnostic Criteria for multiple sclerosis: revisions to the McDonald criteria, vol. 58, N° 6.

## TRATAMIENTO DE LA NEUROMIELITIS ÓPTICA

### Manejo del ataque agudo

1. **Glucocorticoides:** Intravenosos son normalmente usados en el manejo del ataque agudo. Metilprednisolona 1.000 mg/día por 5 días.
2. **Plasmaféresis:** Es el tratamiento de rescate cuando no existe respuesta con los esteroides durante los ataques de NMO (1). El inicio temprano de plasmaféresis es recomendado especialmente en pacientes con NMO con mielitis cervical severa que tienen alto riesgo de depresión respiratoria de origen neurogénico (59). De igual forma, la plasmaféresis ha mostrado beneficio en aquellos pacientes con pérdida visual aguda severa que tienen neuritis óptica y no responden a corticoides (61).

### RECAÍDAS

**Agentes inmunosupresores:** Tienen utilidad para prevenir recaídas, y las pautas actuales tienden a recomendar el uso de inmunosupresores antes del diagnóstico definitivo y después del primer ataque en pacientes que son seropositivos para NMO-IgG.

- **Azatioprina:** Bloquea la proliferación de los linfocitos tras estímulo antigénico, al interferir la síntesis de DNA. Dosis de 2-3 mg/kg día sola o en combinación con prednisona oral (1 mg/kg día) es la droga normalmente usada para tratamiento a largo plazo de pacientes con NMO (1).
- **Mitoxantrona:** Agente antineoplásico con un efecto inhibitorio de la síntesis de DNA y ARN. Es un agente inmunosupresor, ya que reduce el número de células T,

suprime la inmunidad humoral e inhibe la actividad de las células T supresoras (62). Administrado mensualmente en infusión intravenosa de 12 mg/m<sup>2</sup> por 6 meses, seguida de 3 ciclos adicionales cada 3 meses, esta terapia es sugerida de datos obtenidos en 5 pacientes tratados por 2 años. Dos pacientes presentaron una recaída dentro de los 5 primeros meses de inicio del tratamiento. La mejoría fue evidenciada clínica y radiológicamente en 4 pacientes (1).

- **Rituximab:** Anticuerpo monoclonal que es específico para células CD20. Dosis de 375mg/m<sup>2</sup>. En un estudio prospectivo abierto se administró Rituximab, 4 infusiones, para lograr depleción de las células B; el retratamiento con dos o más infusiones se realizó cuando las células B fueron detectadas. Rituximab fue bien tolerado sin presentar reacciones adversas, y la depleción de las células B fue sostenida durante 6-12 meses. Seis de ocho pacientes estuvieron libres de recaída de la enfermedad y la proporción media de ataque declinó de 2.6 a 0 ataques/pacientes por año. Siete de ocho de los pacientes experimentaron recuperación neurológica sustancial por más de 1 año del promedio de seguimiento (63).
- **Mofetil - Micofenolato:** Inhibidor competitivo de la enzima Inosina 5'-monofosfato deshidrogenada, controla la proliferación linfocítica y la respuesta humoral dependiente de células T mediante la inhibición de la síntesis de purinas. A dosis de 1g dos veces al día induce y mantiene la remisión de la NMO. Un caso publicado por el Dr. Falcini y cols. en una paciente de 9 años de edad con NMO y múltiples recaídas a pesar del tratamiento

con esteroides y azatioprina, el uso de micofenolato mantuvo a la paciente en remisión completa durante 2 años de seguimiento con una reducción en las lesiones documentadas previamente en la resonancia magnética y una recuperación completa de las alteraciones visuales (64).

### Tratamiento después del primer ataque

El tratamiento inicial después del primer ataque de neuritis óptica o esclerosis múltiple longitudinal extensiva (LETM) es polémico. Weinshenker y cols. en un estudio que incluyó a 29 pacientes después del primer ataque de (LETM), 37.9% eran seropositivos para IgG-NMO. Después de un año de seguimiento ningún paciente de los 14 seronegativos experimentó recaídas, cuatro de nueve pacientes seropositivos desarrollaron mielitis transversa recurrente y uno desarrolló neuritis óptica. Este estudio sugiere que la mielitis transversa acompañado por lesiones radiológicas demostrables (LETM) puede ser una forma inicial o limitada de NMO en una alta proporción de pacientes. La mayoría de pacientes positivos para NMO-IgG tenían alto riesgo de recaída, y los autores recomiendan que la terapia sola profiláctica se instituya con drogas eficaces en NMO por un período de cinco años (1).

### REFERENCIAS

- (1) Matiello M, Jacob A, Wingerchuk D y Cols. Neuromyelitis optica. *Current Opinion in Neurology*. 2007, 20:255-60
- (2) Girish M. Expanding the Definition of Neuromyelitis Optica. *Journal Watch Neurology* (serie en internet) 2006 jul (citado 18 julio 2006). Disponible en: <http://neurology.jwatch.org/cgi/content/full/2006/718/1>
- (3) López M, Mellado P. Enfermedades Desmielinizantes Agudas del sistema Nervioso Central. *Cuad Neurol*. 2001; 25: 117-33.
- (4) Berman M, Feldman S, Alter M y cols. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology*. 1981; 31: 966-71
- (5) Gault F. De la Neuromyélite Optique Aigue [thesis]. Lyon, France: University of Lyon; 1894.
- (6) Devic C. Myélite subaigue compliquée de nevríte optique. *Bull Med* (Paris). 1894; 8:1033-34.
- (7) Pitttock SJ, Lennon VA, Krecke K y cols. Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica. *Arch Neurol*. 2006;63:390-96
- (8) Adams RD, Victor M, Ropper AH. Multiple sclerosis and allied demyelinating disease. In: Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds). *Principles of Neurology*. New York: McGraw-Hill, 1997,902-27.
- (9) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ y cols. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364: 2106-12
- (10) Lennon VA, Kryzer TJ, Pitttock SJ y cols. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *The Journal of Experimental Medicine*. 2005; 202 (4): 473-7
- (11) Giorgi D, Balacco Gabriel C, Bonomo L. The association of optic neuropathy with transverse myelitis with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 1999; 32:191-2.
- (12) Tesar JT, Mc Millan V, Molina R y cols. Optic neuropathy and central nervous system disease associated with Sjögren's syndrome. *Am J Med*. 1992; 92:686-92.
- (13) Gökçay F, Çelebisoy N, Gökçay A y cols. Primary Sjögren's. Síndrome Presenting As Neuromyelitis Optica. *Pediatr Neurol*. 2007; 36:58-60.
- (14) Uribe C, Jiménez I, Mosquera H. Neuromielitis optica asociada a malaria por *P. falciparum*. *Acta méd Colomb*. 1983; 8(4):231-2
- (15) Jacob S, Zarei M, Kenton A y cols. Gluten sensitivity and neuromyelitis optica: two case reports. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:1028-30.

- (16) Misu T, Fujihara K, Nakashima I y cols. Pure optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan. *Brain*. 2002; 125:2460-8.
- (17) Cree BA, Goodin DS, Hauser SL. Neuromyelitis optica. *Semin Neurol*. 2002; 22: 105-22.
- (18) De Seze J. Neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2003; 60: 1336-8.
- (19) Weinshenker BG. *Neuromyelitis optica: what it is and what it might be*. *Lancet*. 2003; 361: 889-90.
- (20) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien P, y cols. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999; 53: 1107-14.
- (21) Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D y cols. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002; 125:1450-61.
- (22) Wingerchuk D M, Lennon VA, Lucchinetti CF y cols. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 805-15
- (23) Sánchez JC. Acuaporinas: proteínas mediadoras del transporte de agua. *Colombia Médica*. 2003; 34: 220-7.
- (24) Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM y cols. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol*. 2006; 63: 964-8.
- (25) Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D y cols. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler*. 2005; 11: 617-21.
- (26) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I y cols. Anti- aquaporin 4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titer. *Brain*. 2007; 130: 1235-43.
- (27) Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR y cols. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol*. 1993; 34: 162-8.
- (28) Cloys DE, Netsky MG. *Neuromyelitis Optica*. Amsterdam: North- Holland; 1970.
- (29) Lefkowitz D, Angelo JN. Neuromyelitis optica with inusual vascular changes. *Arch Neurol*. 1984; 41: 1103-5.
- (30) Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA et al. Pattern specific loss of aquaporin 4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain*. 2007; 130: 1194-205.
- (31) Misu T, Fujihara K, Kakita A y cols. Loss of aquaporin 4 in lesions in neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 2007; 130: 1224-34.
- (32) Balabonov RD. Devic's disease. In: Gilman S. (Ed). *Medlink-Neurobase*. San Diego: Arbor Publishing, 2nd edition. 2000
- (33) Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE. Transverse myelitis: retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associates with multiple sclerosis and parainfectious events. *Arch Neurol*. 1993; 50: 532-5
- (34) O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ y cols. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 60: 382-7
- (35) Wingerchuck DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. Clinical predictors of relapsing course and survival. *Neurology*. 2003; 60:848-53
- (36) Pittock SJ, Weinshenker BG, Wijdicks EF. Mechanical ventilation and tracheostomy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 1331-3.
- (37) Misu T, Fujihara K, Nakashima I y cols. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005; 65: 1479-82.
- (38) De Seze J, Lebrun C, Stojkovic T y cols. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003; 9: 521-5.
- (39) Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V y cols. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's neuromyelitis optica. Italian Devic's Study Group (IDESG). *J Neurol*. 2004; 251: 47-52
- (40) Luchinetti CF, Rodríguez M. La patogenia de la enfermedad Inflamatoria desmielinizante, Departamentos de Neurología e Inmunología. Clínica Mayo. <http://www.fedem.org/revista/n7/patogenia.html>
- (41) Barbieri F, Buscaino GA. Neuromyelitis optica in the elderly. *Acta Neurol*. 1989; 11: 247-51.

- (42) Davis R, Thiele E, Barnes P y cols. Neuro-myelitis optica in childhood: case report with sequential MRI findings. *J Child Neurol*. 1996; 11: 164-7.
- (43) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ y cols. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006; 66:1485-9
- (44) De Seze J, Stojkovic T, Ferriby D, y cols. Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci*. 2002; 197: 57-61.
- (45) Watanabe I, Takahashi T, Nishiyama S y cols. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry*. 2006; 77:1073-5.
- (46) Milano E, Di Sapio A, Malucchi S y cols. Neuromyelitis optica: importance of cerebrospinal fluid examination during relapse. *Neurol Sci*. 2003; 24: 130-3.
- (47) McDonald WI, Compston A, Edan G y cols. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50: 121-27
- (48) Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D y cols. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult Scler*. 2004; 10: 2-4.
- (49) Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Nakashima I y cols. OSMS is NMO, but not MS: proven clinically and pathologically. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 110-1.
- (50) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ y cols. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364: 2106-12.
- (51) Cross SA. Rethinking Neuromyelitis Optica (Devic Disease). *J Neuro-Ophthalmol*. 2007; 27:57-60.
- (52) Beck RW, Trobe JD, Moke PS y cols. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:944-9.
- (53) Balcer LJ. Optic Neuritis. *N Engl J Med*. 2006; 354:1273-80.
- (54) Esclerosis múltiple. Bases clínicas y patológicas. En: Raine CS, McFarland F, Tourtellotte WW, editores. Madrid: Edimsa, 2000; 12-8.
- (55) Carretero JL, Bowakim W, Acebes J. Actualización: Esclerosis Múltiple. *Medifam*. 2001; 11: 516-529.
- (56) Riise T, Groming M, Fernández, Midgaard R y cols. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis. A European multicenter study. *Acta Neurol Scand*. 1992; 85: 212-8.
- (57) Rao SM, Gary JL, Bernandin L y cols. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology*. 1991; 41: 685-91.
- (58) McDonald WI, Compston A, Edan G y cols. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50(1):121-7.
- (59) Polman C, Reingold S. Diagnostic Criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*. 2005; 58: 840-846.
- (60) Keegan M, Pineda AA, McClelland RL y cols. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*. 2002; 58: 143-6.
- (61) Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T y cols. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology*. 2004; 63: 1081-3.
- (62) Pericot I, Montalban X. Mitoxantrona. *Neurología*. 2003; 18 (6): 318-323
- (63) Cree BA, Lamb S, Morgan K y cols. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005; 64:1270-2
- (64) Falcini F, Trapani S, Ricci L y cols. Sustained improvement of a girl affected with Devic's disease over 2 years of mycophenolate mofetil treatment. *Rheumatology*. 2006; 45:913-5.