

## **MIELITIS TRANSVERSA RECURRENTE ¿UNA FORMA INCOMPLETA DE NEUROMIELITIS OPTICA?**

**Pseudónimo: entusiastas de las desmielinizantes**

## Introducción

La Neuromielitis óptica (NMO), incluida en el espectro de las enfermedades inflamatorias desmielinizantes idiopáticas del sistema nervioso central, fue descrita por Devic hace más de 100 años como un episodio de afectación simultánea medular y de nervio óptico aceptándose con posterioridad la posibilidad de un intervalo temporal entre la mielitis y la neuritis óptica así como la recurrencia de los episodios. Sin embargo, sigue siendo objeto de discusión hoy si la NMO es una variante de la esclerosis múltiple (EM) o una entidad nosológica diferente.<sup>1,2</sup> La topografía generalmente restringida de las lesiones, la ausencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo y la variabilidad clínica y pronóstica de ambos procesos hace pensar en dos entidades diferentes.

De lo que ya no parece quedar duda es de la naturaleza autoinmune del proceso, inmunomediado por la presencia de anticuerpos específicos. En 2004 un grupo de investigación de la Clínica Mayo desarrolla el test IgG-NMO que permite detectar la presencia de estos anticuerpos, que se desarrollan frente a la acuaporina-4, una proteína transmembrana responsable del transporte acuoso.<sup>3</sup> La seropositividad al test tiene una alta sensibilidad (73%) y especificidad (91%) para el diagnóstico de la NMO.<sup>3</sup> Ello ha llevado a la reciente modificación de los criterios diagnósticos de la enfermedad,<sup>4,5</sup> incluyendo el test IgG-NMO como criterio de apoyo y eliminando la ausencia de lesiones cerebrales como criterio absoluto.<sup>5</sup> Aún así y empleando los nuevos criterios, los casos de mielitis transversa extensa recurrente y de neuritis óptica recidivante con seropositividad al test, considerados por diferentes grupos de investigadores como formas incompletas de NMO, quedarían excluidos del diagnóstico de NMO.<sup>6,7</sup> Estos casos abren un nuevo espacio de debate, con implicaciones terapéuticas y pronósticas para los pacientes.

## Descripción del Caso

Varón de 62 años con antecedentes de hipertensión arterial, paraplejía espástica secundaria a mielitis transversa (1993) y varios ingresos por cuadros intestinales obstructivos en relación a un íleo paralítico. Ingresó de urgencia en enero de 2002 por un cuadro progresivo de una semana de evolución consistente en bradipsiquia, bradilalia, torpeza manual y pérdida de fuerza en extremidades superiores. El paciente estaba consciente pero con ligera desorientación temporal. Con repuestas lentas pero lenguaje coherente y bien articulado. PPCC sin alteraciones. En la exploración neurológica destacaba una tetraparesia, con debilidad flácida en extremidades superiores (ESD 2/5 y ESI 3+/5) y debilidad espástica residual en EEII (0-1/5), signo de babinski bilateral, junto a hipoestesia táctil y algésica con nivel sensitivo C3-C4, una banda de hiperestesia en C2, abolición de la sensibilidad vibratoria en manos y muñecas y fallos en la posicional. El paciente ya era portador de sondaje permanente

Las pruebas analíticas complementarias (Hemograma y fórmula leucocitaria, VSG, PCR, factor reumatoide, ANA, anti-dna, bioquímica hemática y hormonas tiroideas, proteinograma e inmunoelectroforesis, serologías virus herpes, VEB, CMV, VIH, VHC, VHC, borrelia, brucella, rickettsia, RPR, urinocultivo y hemocultivos) fueron todas normales o negativas salvo por ligera leucocitosis 8.900 leucos (82%N), con neutrofilia (85%N). El ECG estaba en ritmo sinusal a buena frecuencia ventricular (72 lpm). La Rx Torax y el Tac Craneal de Urgencias no mostraron patología. Se practicó un estudio de líquido cefalorraquídeo mostró 150 células (hematíes), con proteinorraquia y glucorraquia normales. También en el líquido los estudios serológicos y los cultivos fueron negativos. La Resonancia cerebral mostró pequeñas áreas hiperintensas en T2/DP y FLAIR, de aspecto inespecífico, bihemisféricas, de distribución subcortical y periventricular. (*Imagen 1*). La RM medular, a nivel cervical, en la vertiente posterior del segmento comprendido entre C1-C3, una hiperintensidad captante de contraste compatible con mielitis transversa y afectación secundaria de cordones posteriores. (*Imagen 2*) La RM medular dorso-lumbar adelgazamiento de la médula dorsal secundaria a atrofia. El registro del EEG nos informó de una hipofunción bioeléctrica difusa de grado ligero. Los potenciales visuales y auditivos fueron normales mientras que los somatosensoriales de nervio mediano y tibial estaban alterados de forma bilateral. El paciente recibió tratamiento con 1 gr. de metilprednisolona diario, 5 días consecutivos, consiguiendo una moderada mejoría del déficit motor en extremidades superiores. Sin embargo, después de cuatro semanas de continuada mejoría, volvió a empeorar severamente. Una nueva RM cervical mostró la extensión de la lesión original, otra vez captante. (*Imágenes 3 y 4*) El paciente fue tratado con 6 sesiones de plasmaféresis a días alternos y al cabo de tres meses fue dado de alta a su domicilio con un programa de rehabilitación domiciliaria. Aunque había recuperado la fuerza de los brazos (4-/5) persistía un déficit de sensibilidad propioceptiva hasta los codos que limitaba seriamente su capacidad manipulativa.

Desde su alta hospitalaria el paciente ha sido controlado cada 3-6 meses en nuestra consulta externa. En Mayo de 2004, con el diagnóstico de mielitis recurrente se indicó tratamiento con azatioprina y pulsos de corticoides con buena tolerancia. Sin embargo, a principios en el mes de febrero de 2007 el paciente volvió a consultar en relación a un cuadro agudo de dolor ocular y disminución de la agudeza visual en el ojo derecho. La exploración oftalmológica confirmó una reducción significativa de la agudeza visual derecha (0.3/1) con dificultad para el reconocimiento de los colores y fondo de ojo normal. El potencial evocado visual derecho estaba alargado (P100= 149 msg) El paciente fue diagnosticado de neuritis óptica retrobulbar y recibió tratamiento con megadosis de corticoides recuperándose casi completamente (agudeza visual 0.8, sin déficit campimétrico). En la actualidad el paciente sigue sufriendo un déficit sensorial severo y de coordinación apendicular en extremidades superiores junto a su paraplejía espástica antigua. El estudio de anticuerpos IgG-NMO en el suero, solicitado tras el episodio de neuropatía óptica, fue positivo.

**Diagnóstico final. Neuromielitis óptica o Enfermedad de Devic**

## Discusión

En este trabajo se describen las características clínicas, radiológicas, los resultados de las exploraciones paraclínicas, los datos evolutivos y de respuesta al tratamiento de un paciente que sufre dos episodios de mielitis transversa extensa (mielitis recurrente), con graves secuelas neurológicas. En este paciente la detección de anticuerpos IgG-NMO fue positiva. Este hecho tiene a nuestro entender una gran relevancia clínica en tanto que, aunque no se ha demostrado su patogenicidad, la detección de anticuerpos puede actuar como un biomarcador que defina con una elevada especificidad un contexto clínico en el que los pacientes presentarán brotes inflamatorios recurrentes que pueden dar lugar a secuelas importantes así como una posible respuesta al tratamiento inmunosupresor. A pesar de la reciente revisión de los criterios diagnósticos para la NMO<sup>5</sup> (*tabla 1*), de acuerdo con estos mismos criterios, nuestro paciente no habría podido ser diagnosticado hasta 14 años después del primer episodio de mielitis. Un periodo de tiempo prolongado entre los episodios de afectación ocular y medular podría explicar porqué en muchos casos como en el nuestro, un diagnóstico es tardío o inexistente, con importantes implicaciones terapéuticas para los pacientes.

En los últimos años permanece abierto el debate sobre los límites del síndrome de la NMO. Es probable que el estudio de un mayor número de casos permita que mielitis aisladas recurrentes sin afectación visual o que neuritis ópticas recidivantes puedan situarse dentro del espectro clínico de la NMO como formas restringidas o incompletas de la enfermedad. La publicación de casos individuales o series cortas en los que la detección de NMO- IgG en el suero de los pacientes fue positiva habiendo padecido además de una mielitis o una neuritis otras manifestaciones neurológicas como la afectación del tronco del encéfalo o del cerebelo caminan en esta misma dirección.<sup>8</sup> Por otro lado se ha podido comprobar el valor predictivo de la presencia de IgG-NMO para la aparición de nuevas recurrencias de mielitis<sup>9</sup>, lo que conlleva una mejoría del pronóstico de aquellos pacientes IgG-NMO positivos que se sometieron a tratamiento inmunosupresor. Todas estas cuestiones nos llevan, a criterio de los autores, a plantearnos la utilidad del test durante el primer episodio de mielitis en los casos de mielitis transversa aguda extensa para la que la RM muestra una afectación de 3 o más segmentos vertebrales, pudiéndose tratar de formas incompletas de NMO con posibilidad de recurrencias graves que podrían beneficiarse de la indicación precoz de un tratamiento inmunosupresor.<sup>10,11</sup>

Nuestro paciente ha presentado muy respuesta y tolerabilidad al tratamiento con azatioprina después de 40 meses de seguimiento. Estudios previos avalan la utilidad de la azatioprina<sup>12</sup>, mitoxantrona<sup>13</sup> o rituximab<sup>14</sup> en el tratamiento de la NMO, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz.

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de la NMO, revisados por Wingerchuck DM *et al.* (2006) <sup>5</sup>**

Los nuevos criterios requieren del cumplimiento de los dos criterios absolutos más al menos dos de los de apoyo, siendo estos:

**Criterios absolutos:**

Neuritis óptica

Mielitis, o inflamación de la médula espinal

**Criterios de apoyo:**

Resonancia magnética negativa del cerebro al comienzo de la enfermedad

Resonancia magnética de la médula con lesiones en T2 contiguas en 3 o más segmentos vertebrales

Seropositividad ante el test IgG-NMO, que comprueba la existencia de anticuerpos contra la acuoprina-4

**Bibliografia**

1. Galetta SL, Bennett J. Neuromyelitis optica is a variant of multiple sclerosis. Arch Neurol. 2007; 64: 901-903.
2. Weinshenker BG. Neuromyelitis optica is distinct from multiple sclerosis. Arch Neurol. 2007; 64: 899-901.
3. Lennon VA, Wingerchuck DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet. 2004; 364: 2106-2112.
4. Wingerchuck DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome): Neurology. 1999; 53: 1107-1114.
5. Wingerchuck DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for Neuromyelitis optica. Neurology. 2006; 66: 1485-1489.
6. Chan KH, Tsang KL, Fong GC, Cheung RT, Ho SL. Idiopathic severe recurrent transverse myelitis: a restricted variant of neuromyelitis optica. Clin Neurol Neurosurg. 2005; 107: 132-135.
7. Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, Tavalato B, Giometto B, Graus F; for the Spanish-Italian NMO study group. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO) : Application in a series of suspected patients. J Neurol. 2007; *in press*.
8. Vendrame M, Azizi SA. The spectrum of neuromyelitis optica: a case of NMO with extensive brain stem involvement. Neurol Res. 2007; 29: 32-35.
9. Wingerchuck DM, Weinshenker B. Neuromyelitis optica: clinical predictors of relapsing course and survival. Neurology. 2003; 60: 848-853.
10. Weinshenker BG, Wingerchuck DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. Ann Neurol. 2006; 59: 566-569.
11. Scott TF, Kassab SL, Pittock SJ. Neuromyelitis optica IgG status in acute partial transverse myelitis. Arch Neurol. 2006; 63: 1398-1400.
12. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. Neurology. 1998; 51: 1219-1220.
13. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, Napoli SQ, Sharma J, Feichter J, Bakshi R. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). Arch Neurol. 2006; 63: 957-963.
14. Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. Neurology. 2005; 64: 1270-1272.