

Neuromielitis óptica

Norge de Jesús Santiesteban Velázquez*, Mirna Marrero Fleyta*, Teresa Margarita González Calero**,
Virgen Kirenia Armenteros Iznaga*

*Neurología-Instituto de Neurología y Neurocirugía de Cuba.

**Endocrinología- Instituto de Endocrinología.

Rev. Chil. Neurocirugía 33: 72-77, 2009

Resumen

La concepción de que la neuromielitis óptica (NMO) es un trastorno inflamatorio monofásico, que afecta tanto a los nervios ópticos como a la medula espinal ha variado. En los últimos diez años, los resultados de varios estudios clínicos, radiológicos, serológicos y patológicos, han permitido modificar los axiomas de la NMO, una muestra de esto lo constituye su identificación como una entidad diferente de la Esclerosis Múltiple. Serológicamente se puede comprobar la presencia de un marcador tanto sensible como específico (IgG NMO), este anticuerpo se proyecta contra un antígeno, el aquaporina-4, el cual es el canal de agua más abundante del sistema nervioso, abriendo una nueva era en las investigaciones de los desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central. La posibilidad de determinar serológicamente este marcador, en pacientes con neuritis óptica o mielitis longitudinalmente extensa, y su capacidad de predecir las recaídas posteriores apoyan el concepto de espectro de trastornos de NMO. Se requieren nuevas investigaciones, que posibiliten nuevos conceptos patogénicos, además de estrategias terapéuticas eficaces que beneficien a los pacientes con esta patología.

Palabras claves: neuromielitis óptica, neuromielitis, neuritis óptica, mielitis, aquaporina-4, enfermedad desmielinizante.

Abstract

The traditional view of neuromyelitis optica (NMO) is a monophasic inflammatory disorder that affects both the optic nerves and the spinal cord have been changing since last decated. Result from adecuated clinical trials, radiology, serologics and pathology investigations had modified the current nomenclature of demyelinating deseases leading identified NMO as a separate clinical entity from Multiple Sclerosis. The most abundant water channel in CNS aquaporin-4 has been identified as an specific target of IgG NMO specific autoantibody. This autoantibody could play an importan roll in pathogenesis of the Central nervous System Demyelinating Disorders. This features opens a new era to develop new serologic diagnostic and possible new terapeutical strategies. The identification of NMO-IgG in patients with recurrent optic neuritis or longitudinally extensive myelitis and its ability to predict subsequent relapse support the concept of a spectrum of NMO disorders. New clinical trials, and pathophysiological investigations are required to hopefully lead to more effective targeted therapies for our patients and to improve our understanding about pathogenic mecanism underlying in demielinization.

Key words: neuromyelitis optica, neuromyelitis, optic neuritis, myelitis, aquaporin-4, Demyelinating deseases.

Introducción

La neuromielitis óptica (NMO), también conocida como enfermedad de Devic, pertenece al grupo de las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, afecta de manera significativa los nervios ópticos y la medula espinal. Desde el siglo XIX cuando Eugene Devic dio a conocer una serie de casos en los que existía asociación de lesiones en los nervios ópticos y la medula espinal, la relación de la NMO y la Esclerosis Múltiple (EM) ha sido controvertida, considerándose una variante de esta última; datos recientes muestran que puede ser distinguida de la EM desde el punto de vista clínico, neuroimagenológico, de laboratorio y por criterios anatomopatológicos [1,2]. La reciente identificación de un anticuerpo específico para esta entidad, IgG-NMO (contra el canal del agua aquaporina 4), representó un avance importante para diferenciar la NMO de otros desórdenes desmielinizantes [3,4]. El concepto tradicional era que esta enfermedad tenía un carácter monofásico, actualmente se reconoce como una entidad propia, desmielinizante, recurrente y para la cual existen criterios diagnósticos recientemente revisados en el 2006 [2]: presencia de neuritis óptica y/o mielitis aguda, y de al menos dos de los siguientes tres criterios de soporte, RMN de cráneo al inicio negativa, RMN en T2 que muestra incremento de la señal en 3 ó más segmentos vertebrales contiguos y seopositividad al IgG-NMO.

Epidemiología

La NMO es un desorden poco frecuente en la población occidental, basado en las observaciones realizadas por alrededor de 10 años en una población de 3 millones de habitantes en el Noroeste de Inglaterra se estimó un mínimo de incidencia de 0,4/millón/año y una prevalencia de 4/millón, representando solo un caso por cada 200 con enfermedades desmielinizantes en esta población. Esto contrasta con una alta incidencia de la NMO en la población Asiática, Afro-Caribeña y en descendientes Suramericanos, implicando factores genéticos no claramente establecidos. Resulta predominante en la población femenina 9:1 con respecto a los hom-

bres. La edad media de inicio, se estima alrededor de los 40 años, aunque algunos casos han sido reportados en edades más tempranas [5,6].

Se han reportado casos familiares de NMO en los que no se afectan varias generaciones: quizás por que el patrón herencia es complejo o a que existe una baja penetrancia [7,8].

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico de esta enfermedad se caracteriza por ataques de neuritis óptica siendo más comunes unilaterales que bilaterales, estos y los de mielitis son generalmente secuenciales y más raramente pueden ocurrir de manera simultánea. Muchos de estos pacientes presentan varios ataques de neuritis óptica antes de aparecer el cuadro de mielitis aguda, pudiendo ocurrir también lo contrario, el intervalo que separa a estos dos episodios puede ser de años o décadas. Son más frecuentes las formas recurrentes (80%) que las monofásicas (20%) [6,9]. Dolor ocular con pérdida de la visión, mielitis que se manifiesta por una paraplejía simétrica importante, alteraciones de la sensibilidad por debajo de la lesión, y disfunción urinaria, son las manifestaciones típicas de la NMO. La mielitis cervical puede extenderse hacia el interior del tallo cerebral causando náusea, hipo, o fallo respiratorio neurogénico agudo, los cuales son extremadamente raros en la EM [10-12]. Los espasmos tónicos paroxísticos, que resultan muy dolorosos y discapacitantes para el paciente así como el signo de Lhermitte's (sensación de descarga eléctrica en extremidades y columna vertebral a la flexión del cuello) pueden ser comunes tanto en la NMO como en la EM [10]. El pronóstico difiere al de la EM. Los reportes sugieren una supervivencia del 68% a los 5 años de diagnosticada la enfermedad, la muerte se asocia generalmente a una afectación grave de la medula espinal y al compromiso respiratorio [6].

Líquido Cefalo-raquídeo

Durante los ataques de mielitis aguda se puede observar una pleocitosis notable, a menudo con predominio de polimor-

fonucleares, alcanzando cifras de 50 a 1000x10⁶ leucocitos por litro, siendo estas cifras mucho menores en la EM [13,14]. La síntesis intratecal de bandas oligoclonales resulta poco frecuente en NMO, alrededor del 25% [15,16], encontrando cifras relevantes en pacientes con EM [17,18].

Patología

La desmielinización en la NMO se extiende a varios segmentos de la medula espinal, ocasionando necrosis y cavitación afectando sustancia blanca y gris en la medula espinal y lesionando los nervios ópticos [19,20]. Infrecuentes en la EM, los eosinófilos y neutrófilos son comúnmente encontrados en los infiltrados inflamatorios de las lesiones activas de la NMO [20,21], existiendo también hialinización y engrosamiento vascular [20,22]. Estudios postmortem confirman que las lesiones cerebrales visualizadas en la NMO tienen las mismas características inmunohistoquímicas que las de la medula espinal [23,24]. Las inmunoglobulinas y componentes del complemento se encuentran depositados en forma de anillo, conteniendo en el centro un vaso sanguíneo, conformando patrones de rosetas en las lesiones activas de NMO [20].

Autoanticuerpo contra aquaporina 4

Un indicio precoz de la participación de la autoinmunidad en la NMO fue su asociación con enfermedades autoinmunitarias como la tiroiditis, el lupus eritematosos sistémico, o el Síndrome de Sjögren, en un 10-40% de los pacientes [6,9]. Se detectaron autoanticuerpos antinucleares en el suero de pacientes con NMO en un 50% [6,9,25], además se ha visto frecuentemente autoanticuerpos no órgano específicos, en particular anti-RO, en el suero de pacientes con mielitis o neuromielitis óptica recidivante en un 77%, siendo solamente manifiestos en un 33% con enfermedad monofásica [26].

Lennon y colaboradores informaron de un anticuerpo (IgG-NMO), con un 73% de sensibilidad y 91% de especificidad en la NMO clínicamente definida [4]. Este anticuerpo no fue encontrado en

aquellos desordenes inmunitarios que no presentaron manifestaciones de NMO [25,27]. Este autoanticuerpo afecta las áreas del sistema nervioso central que contienen mayores concentraciones de aquaporina 4, coincidiendo con las áreas de anormalidad cerebrales vistas en la resonancia magnética nuclear [28,29]. En el sistema nervioso el IgG-NMO se confina selectivamente en la cara abluminal de los microvasos, pia, subpia, en una distribución que es análoga al depósito de inmunocomplejos reportado por Lucchinetti y colaboradores en lesiones encontradas en la medula espinal de los pacientes con NMO [4,20]. En la medula renal estos autoanticuerpos se encuentran en los túbulos colectores distales y en la mucosa gástrica, aparecen también en el epitelio de las membranas basolaterales de las células parietales [3]. La función renal aparentemente normal en los pacientes con NMO parece deberse a una menor contribución de este canal del agua (aquaporina 4) en la homeostasis en la nefrona, en contraste con un mayor rol y riqueza de este canal en el sistema nervioso central [30,31].

Lesiones cerebrales y NMO

Existen lesiones cerebrales que no son específicas para NMO, que se han desarrollado en el 60% de los pacientes después del diagnóstico de NMO, las características de las lesiones cerebrales son equivalentes desde el punto de vista inmunopatológico a las observadas en la medula espinal de los pacientes con NMO [32,33], además lesiones cerebrales que cumplen con los criterios de RMN para EM se ven en el 10% de pacientes que cumplen a cabalidad con los criterios para el diagnóstico de NMO [34], en otro 10% se presentan lesiones en la sustancia blanca de la región periventricular, zonas con una expresión importante de aquaporina 4, al igual que en el hipotálamo y en la región periacueductal del tallo cerebral [28,35].

Neuroimagen

La manifestación imagenológica más evidente en la NMO es una lesión medular que se extiende de manera amplia

longitudinalmente por tres o más segmentos medulares. Esta lesión es hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 en la RMN. Las lesiones están situadas centralmente dentro de la medula espinal y a menudo captan contraste de manera heterogénea. Ocasionalmente estas lesiones pueden ser identificadas en los nervios ópticos [2,36].

El reconocimiento en la RMN de lesiones cerebrales en pacientes con diagnóstico de NMO ya ha sido discutido.

Trastornos relacionados con la NMO

Varios estudios han encontrado IgG-NMO en el suero de pacientes (un 25-60%) con mielitis longitudinalmente extensa, incluyendo algunos casos con mielitis necrotizante y neuritis óptica recurrente [37-40]. La presencia de IgG-NMO en el suero y las evidencias de la participación cerebral apoyan la existencia de un proceso continuo entre neuromielitis óptica y trastornos relacionados con esta patología, que van desde un evento limitado a una mielitis longitudinalmente extensa o neuritis óptica hasta una NMO recidivante con lesiones cerebrales sintomáticas.

Trastornos mediados por mecanismos inmunitarios y NMO

La asociación de enfermedades autoinmunitarias con mielitis transversa, mielitis recurrente y NMO ha sido descrita en varios estudios. Existe incertidumbre con respecto a que enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedades del tiroides, Lupus Eritematoso Sistémico o Síndrome de Sjögren se encuentren o no asociadas a la NMO, o representen una complicación de las mismas (vasculitis) [41-45]. A diferencia de los anticuerpos antinucleares y de los anticuerpos contra antígeno nuclear extraíble, el IgG-NMO resulta ser un marcador específico para los desórdenes del espectro de la NMO [46,47]. La asociación de los anticuerpos antes mencionados en pacientes con desorden del espectro de la NMO quizás reflejen una probable coexistencia de dos trastornos autoinmunitarios. Se ha observado en un tercio de los pacientes

con NMO recurrente su asociación con hipotiroidismo [19%], colitis ulcerativa idiopática (2%), colangitis esclerosante primaria (2%), púrpura trombocitopénica idiopática (2%) [6]; se ha reportado en un 13% de los pacientes con diagnóstico de NMO, seropositividad para el anticuerpo contra el receptor de acetilcolina [48], el 1-2% de los pacientes con diagnóstico de NMO presentan estudios neurofisiológicos y clínicos compatibles con Miastenia Gravis [49,50].

Esclerosis múltiple óptica-espinal asiática y NMO

La NMO y la esclerosis múltiple óptica-espinal asiática presentan características neuroimagenológicas, inmunológicas y serológicas similares [51,52], la idea de que estas dos enfermedades sean la misma entidad esta apoyada por la infiltración perivascular de eosinófilos, el depósito de complementos y el patrón en roseta de inmunoglobulinas [53], no obstante en Japón los pacientes con estas particularidades se diagnostican como EM, y en América y Europa tales pacientes reciben el diagnóstico de NMO [54], por lo que el debate continua con respecto a la clasificación clínica.

Tratamiento

Lo raro y poco frecuente de esta entidad ha limitado de manera importante las evidencias necesarias para un tratamiento ideal. De la misma manera como sucede con otros trastornos inmunes, la terapéutica encaminada para el tratamiento de esta enfermedad implicara tratar la fase aguda, prevenir las recaídas, el tratamiento sintomático, de las complicaciones y neurorrehabilitador, nosotros haremos referencia a los dos primeros, ya que el resto de las intervenciones son similares a las usadas en la EM.

Tratamiento de la fase aguda

Los ataques de neuritis o mielitis son a menudo discapacitantes, requiriendo una actitud resuelta y decidida por parte del médico de cabecera. El tratamiento de primera línea se realiza con metilprednisolona (1 gramo diario por 5 días) [55], después de finalizado el mis-

mo muchos abogan por continuar con un periodo breve de esteroides orales. Si con el tratamiento de primera línea no hay mejoría clínica o hay empeoramiento del cuadro neurológico, estamos en presencia de un paciente esteroide resistente, por lo que rápidamente pasaremos al tratamiento de segunda línea para lo cual utilizaremos plasmaferesis [56,57], el tratamiento usado en la Clínica Mayo es de 55ml/kg en cada intercambio que se realiza en días alternos durante 14 días.

Tratamiento preventivo de las recaídas
Los esquemas usados para la prevención de las recaídas esta basado en serie de casos, ya que no existen estudios aleatorizados controlados.

Actualmente el medicamento de primera línea es la azatioprina (2-3mg/kg/d) [58], usándose tanto en monoterapia como combinada con esteroides orales (prednisona 1mg/kg/d) [59], en caso de que

exista una mala respuesta o intolerancia a este inmunosupresor entonces un opción razonable parece ser el micofenolato de mofetilo en dosis de 1-3g [60], también se ha usado con buenos resultados la mitoxantrona (12mg/m² mes) durante 6 meses seguido de tres dosis adicionales cada 3 meses [61]. Se ha informado beneficios con el uso de la Inmunoglobulina IV [62], de igual modo ha sucedido con el Rituximab (anti-IgG CD20), medicamento que agota de manera selectiva los linfocitos B y que se administra en infusión a una dosis de 375 mg/m²/semanal por cuatro semanas, utilizando como marcador para evaluar respuesta CD19 (mediante técnica de fluorescencia), cuando se hace detectable, se usan dosis adicionales de 1000mg por dos semanas, observándose mejoría clínica [63].

Recibido: 21.02.09

Aceptado: 28.04.09

Bibliografía

1. Miyazawa I, Fujihara K, Itoyama Y. Eugene Devic (1858-1930). *J Neurol* 2002;249:351-2.
2. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489
3. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-7.
4. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-12.
5. Jacob A, Das K, Nicholas R, et al. Neuromyelitis optica (Devic's disease) in the United Kingdom: epidemiology, clinical, radiological and therapy profile in the first 42 patients. In: American Academy of Neurology 57th Annual Meeting; April 9-16, 2005, Miami Beach, Florida. Abstract PO5.133.
6. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107-14.
7. Ch'ien LT, Medeiros MO, Belluomini JJ, Lemmi H, Whitaker JN. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in two sisters. *Clin Electroencephalogr* 1982; 13: 36-39.
8. Yamakawa K, Kuroda H, Fujihara K, et al. Familial neuromyelitis optica (Devic's syndrome) with late onset in Japan. *Neurology* 2000;55: 318-19.
9. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 382-87.
10. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003;60: 848-53.
11. Pittock SJ, Weinshenker BG, Wijdicks EF. Mechanical ventilation and tracheostomy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1331-33.
12. Kurtzke JF. Clinical manifestations of multiple sclerosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam:North-Holland; 1970: 161-216.
13. Milano E, Di Sapio A, Malucchi S, et al. Neuromyelitis optica: importance of cerebrospinal fluid examination during relapse. *Neurol Sci* 2003;24:130-133.
14. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127
15. Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, et al. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult Scler* 2004;10:2-4
16. de Seze J, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci* 2002;197:57-61
17. Ebers GC, Paty DW. CSF electrophoresis in one thousand patients. *Can J Neurol Sci* 1980;7:275-280
18. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index: a comparison and diagnostic applications. *Brain* 1990;113:1269-1289
19. Mandler RN, Davis LE, Jeffrey DR, Kornfeld M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993; 34: 162-68.
20. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002; 125: 1450-61.
21. Mirsattari SM, Johnston JB, McKenna R, et al. Aborigines with multiple sclerosis: HLA types and predominance of neuromyelitis optica. *Neurology* 2001; 56: 317-23.
22. Lefkowitz D, Angelo JN. Neuromyelitis optica with unusual vascular changes. *Arch Neurol* 1984; 41: 1103-05.
23. Nakamura M, Endo M, Murakami K, Konno H, Fujihara K, Itoyama Y. An autopsied case of neuromyelitis optica with a large cavitory cerebral lesion. *Mult Scler* 2005; 11: 735-38.
24. Jacobs D, Roemer S, Weinshenker B, et al. The pathology of brain involvement in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2006; 12: S155.
25. Pittock SJ, Lennon VA, Wingerchuk DM, Homburger HA, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. The prevalence of non-organ-specific autoantibodies and NMO-IgG in neuromyelitis optica (NMO) and related disorders. *Neurology* 2006; 66: A307.
26. Hummers LK, Krishnan C, Casciola-Rosen L, et al. Recurrent transverse myelitis associates with anti-Ro (SSA) autoantibodies. *Neurology* 2004; 62: 147-49.
27. Pittock SJ, Lennon VA, De Seze J, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* (in press).
28. 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: 964-68.
29. Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D, et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler* 2005; 11: 617-21.
30. Agre P, Kozono D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *FEBS Lett* 2003; 555: 72-78.
31. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, Bourque C, Agre P, Ottersen OP. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin 4 in rat brain. *J Neurosci* 1997; 17: 171-80.
32. 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.
33. Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1073-75.
34. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006;63:390-396
35. Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D, et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler* 2005; 11: 617-21.

36. Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, et al, for the Spanish-Italian NMO study group. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO). Application in a series of suspected patients. *J Neurol* 2007; published online April 2. DOI: 10.1007/s00415-007-0509-8.
37. Zuliani L, Lopez de Munain A, Ruiz Martinez J, Olascoaga J, Graus F, Saiz A. NMO-IgG antibodies in neuromyelitis optica: a report of 2 cases. *Neurologia* 2006; 21: 314-17.
38. Littleton ET, Jacob A, Boggild M, Palace J. An audit of the diagnostic usefulness of the NMO-IgG assay for neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2006; 12: S156.
39. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, et al. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology* 2007; 68: 1076-77.
40. Okai AF, Muppidi S, Bagla R, Leist TP. Progressive necrotizing myelopathy: part of the spectrum of neuromyelitis optica? *Neurol Res* 2006; 28: 354-59.
41. Mochizuki A, Hayashi A, Hisahara S, Shoji S. Steroidresponsive Devic's variant in Sjogren's syndrome. *Neurology* 2000;54:1391-1392
42. Krishnan AV, Halmagyi GM. Acute transverse myelitis in SLE. *Neurology* 2004;62:2087
43. Tellez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, Negrete-Pulido RO, Davila-Maldonado L. Longitudinal myelitis associated with systemic lupus erythematosus: clinical features and magnetic resonance imaging in six cases. *Lupus* 2001;10:851-856
44. Hummers LK, Krishnan C, Casciola-Rosen L, et al. Recurrent transverse myelitis associated with anti-Ro (SSA) autoantibodies. *Neurology* 2004;62:147-149
45. Lehnhardt FG, Impekoven P, Rubbert A, et al. Recurrent longitudinal myelitis as a primary manifestation of SLE. *Neurology* 2004;63:1976
46. Pittock SJ, Lennon VA, Wingerchuk DM, et al. The prevalence of non-organ-specific autoantibodies and NMOIgG in neuromyelitis optica (NMO) and related disorders. *Neurology* 2006;66:A307
47. Weinshenker BG, De Seze J, Vermersch P, et al. The relationship between neuromyelitis optica and systemic autoimmune disease. *Neurology* 2006;66:A380
48. Pittock SJ, Weinshenker BG, Wingerchuk D, et al. Autoimmune neurological accompaniments of neuromyelitis optica (NMO). *Ann Neurol* 2006;60:S41
49. Furukawa Y, Yoshikawa H, Yachie A, Yamada M. Neuromyelitis optica associated with myasthenia gravis: characteristic phenotype in Japanese population. *Eur J Neurol* 2006;13:655-658
50. Kister I, Gulati S, Boz C, et al. Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch Neurol* 2006;63:851-856
51. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Pure optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan. *Brain* 2002; 125: 2460-68
52. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Nakashima I, Fujihara K, Lennon VA. OSMS is NMO, but not MS: proven clinically and pathologically. *Lancet Neurol* 2006; 5: 110-11.
53. Misu T, Kakita A, Fujihara K, et al. A comparative neuropathological analysis of Japanese cases of neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64: A39.
54. Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al. Heterogeneity of aquaporin 4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007; 130: 1206-23.
55. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2005;7:173-182
56. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143-146
57. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878-886
58. Papeix C, Deseze J, Pierrot-Deseilligny C, et al. French therapeutic experience of Devic's disease: a retrospective study of 33 cases. *Neurology* 2005;64:A328
59. 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
60. Falcini F, Trapani S, Ricci L, et al. Sustained improvement of a girl affected with Devic's disease over 2 years of mycophenolate mofetil treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:913-915
61. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* 2006;63:957-963
62. Bakker J, Metz L. Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIg). *Can J Neurol Sci* 2004;31:265-267
63. Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;64:1270-1272

Contacto

Dr. Norge de Jesús Santiesteban Velázquez

Especialista en Neurología. Instituto de Neurología y Neurocirugía

Calle 8 #204 apto 7 entre Línea y 11 Plaza C. Habana

Email: norgesantiesteban@inn.sld.cu / teregonzalez@infomed.sld.cu