

Enfermedad de Devic

Reporte de caso y revisión de literatura

Raúl Medina Rioja^{a,b}, Armando Sánchez Jordán^{a,b}, Brenda Bertado Cortés^c, Carlos Eduardo Martínez Cortés^{a,c}, Manuel Martínez Marino^{a,b,c}



Resumen

La neuromielitis óptica (NMO) o enfermedad de Devic, es una enfermedad inflamatoria infrecuente del sistema nervioso central (SNC) que afecta predominantemente el nervio óptico y la médula espinal. El mecanismo de la enfermedad es dado por la producción de anticuerpos IgG cuyo principal blanco inmunitario es el canal acuaporina 4 (AQP4), los cuales desencadenan un proceso inflamatorio y desmielinizante en dichas estructuras. Presentamos el caso de una paciente, quien desarrolló episodios sensitivos crónicos fluctuantes con afectación visual, sin mejoría con el tratamiento convencional; durante el abordaje diagnóstico se encontraron lesiones desmielinizantes y anticuerpos anti-AQP4 positivos, por lo que se concluyó el diagnóstico de NMO, y respondió de manera positiva al tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Palabras clave: neuritis óptica, mielitis desmielinizante.

Devic's disease. A case report and literature review

Abstract

Optic neuromyelitis or Devic's disease is a rare inflammatory disease of the central nervous system (CNS) that predominantly affects the optic nerve and spinal cord. The mechanism of the disease is given by the production of IgG antibodies whose main target is the aquaporin channel 4 (AQP4) that trigger an inflammatory and demyelinating process in the aforementioned structures. We present the case of a patient who developed chronic and fluctuating sensitive episodes with visual impairment, without improvement after conventional treatment. During the diagnostic approach we found demyelinating lesions and positive AQP4-antibodies, this led to a diagnosis of optic neuromyelitis. A positive response was obtained to the therapy with monoclonal antibodies.

Key words: optic neuritis, demyelinating myelitis.

^a Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

^b Departamento de Neurología y Psiquiatría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Ciudad de México, México.

^c Departamento de Neurología. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ciudad de México, México.

Correspondencia: Manuel Martínez Marino

Correo electrónico: neurologomanuelmartinez@gmail.com

Recibido: 16-febrero-2017. Aceptado: 18-septiembre-2017.

INTRODUCCIÓN

La neuromielitis óptica (NMO) o enfermedad de Devic, es un padecimiento infrecuente de carácter inflamatorio del sistema nervioso central (SNC) que afecta principalmente al nervio óptico y a la médula espinal, aunque también existen estructuras cercanas al sistema ventricular involucradas. Actualmen-

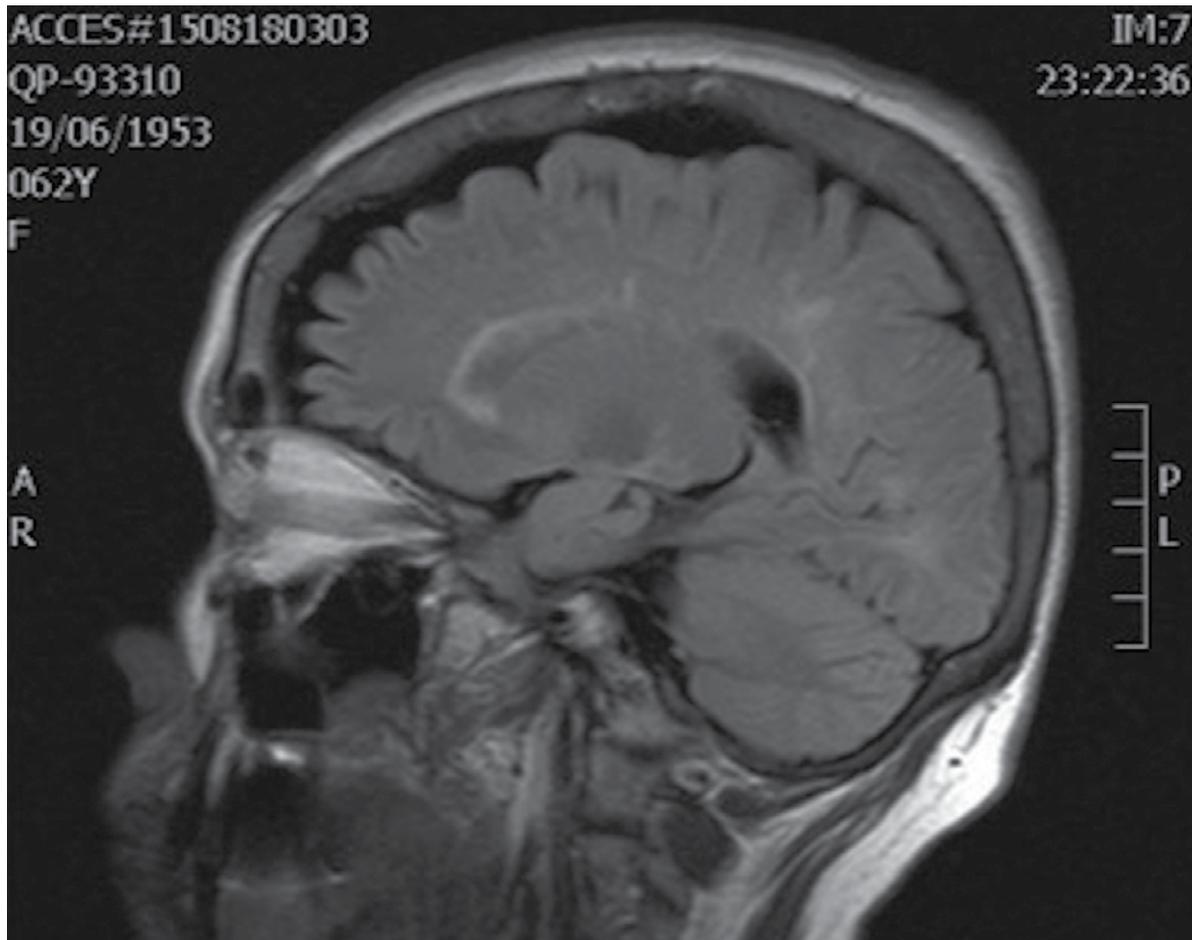


Figura 1. Imagen de resonancia magnética nuclear de encéfalo en secuencia FLAIR que evidencia zonas hiperintensas de desmielinización periventricular.

te se concibe como una enfermedad independiente de la esclerosis múltiple (EM), aunque por muchos años se consideró como una de sus variantes clínicas¹. El mecanismo de la enfermedad está dado por linfocitos B que producen anticuerpos IgG dirigidos contra el canal de acuaporina 4 (AQP4), que está presente en abundancia en las prolongaciones pediculares de los astrocitos en la barrera hematoencefálica^{2,3}. Dichos anticuerpos desencadenan un proceso inflamatorio y consecutivamente desmielinizante localizado en el nervio óptico, médula espinal y las estructuras circunventriculares, sobre todo aquellas cercanas al piso del cuarto ventrículo, como el área postrema, entre otras⁴.

La presentación clínica consiste en neuritis óptica o mielitis, cuya recuperación suele ser escasa o

nula. Las técnicas de imagen muestran frecuentemente lesiones medulares longitudinales y extensas que abarcan 3 o más segmentos vertebrales. Es de vital importancia el diagnóstico diferencial inicial con EM y otros trastornos autoinmunes dado que el tratamiento de muchos de estos padecimientos pueden agravar la NMO⁵.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 55 años de edad, sin antecedentes de importancia, quien inició a los 41 años con parestesias en ambos miembros torácicos de forma intermitente. Después de unos meses, dichos síntomas progresaron a alodinia fluctuante sin mejoría con el uso de analgésicos. Dos años después presentó un nuevo evento manifestado

Foto: otorgada por los autores



Foto: otorgada por los autores

Figura 2. Imagen de resonancia magnética nuclear de médula espinal cervical y torácica alta en corte sagital en secuencia T2 en la que se aprecia una pequeña lesión hiperintensa cervical posterior y otra longitudinalmente extensa abarcando más de 3 segmentos vertebrales y se continúa a lo largo de la médula dorsal.

por paraparesia e hipoestesia de tronco y miembros pélvicos, el cual limitaba la deambulación; además de la disminución progresiva de la agudeza visual, que motiva acudir a una nueva valoración médica y fue enviada días después al departamento de neurología.

En la evaluación inicial a la exploración no se observaron anomalías. Neurológicamente, la prueba de Mini-mental tuvo un resultado de 30 puntos, con amaurosis del ojo derecho, distinguía solo luces y sombras en ojo izquierdo, y presentaba un defecto pupilar aferente y papilitis en ambos ojos.

A nivel motor, presentaba espasticidad leve de miembros pélvicos Ashworth 2, con fuerza 4/5 de

miembros torácicos y 2/5 de miembros pélvicos, además de hiperreflexia generalizada, con signo de Babinski, Hoffman y Trömner bilaterales. Al evaluar la sensibilidad, se encuentra hipoestesia de extremidades superiores a partir de C5 así como en extremidades pélvicas, hipopalestesia en las 4 extremidades y pérdida de los reflejos abdomino-cutáneos.

Como parte del abordaje diagnóstico se realizaron estudios de laboratorio completos, medición de inmunoglobinas, panel viral, panel inmunológico (anticuerpos anti-ácido desoxirribonucleico [anti-DNA] de doble cadena, antipéptidos cíclicos citrulinados [anti-CCP], anti ribonucleoproteína

[anti RNP], anti Ro, células de lupus eritematoso [LE], entre otros), que se reportaron como normales o negativos, según fuera el caso. Se practicó una punción lumbar que mostró líquido cefalorraquídeo (LCR) normal con ausencia de bandas oligoclonales. Se realizó un estudio de resonancia magnética de columna cervical y encéfalo donde se observó (en secuencia T2) una lesión hiperintensa intramedular cervical menor a un segmento vertebral de extensión y otra lesión hiperintensa intramedular torácica extensa de más de 3 segmentos vertebrales de extensión (**figura 1**), en encéfalo (en secuencia FLAIR) se hizo evidente el hallazgo de lesiones hiperintensas periventriculares confluentes y escasas de sustancia blanca sin edema perilesional (**figura 2**).

Se inició manejo con inmunoglobulina intravenosa en busca de un efecto inmunomodulador, con mínima mejoría de los síntomas sensitivos y, dado las características clínicas y hallazgos en la neuroimagen, se realizaron anticuerpos Anti-NMO con resultado cualitativo positivo, obtenido semanas después, aunque la sospecha clínica era evidente. Por lo anterior, se concluyó el diagnóstico de NMO y se continuó el tratamiento con anticuerpos monoclonales (rituximab). La paciente presentó mejoría parcial en la sintomatología, principalmente en la sensibilidad y mínimo en la fuerza muscular. Después de un año de seguimiento y con un esquema ya establecido de rituximab ha continuado sin nuevas recaídas, aunque con discapacidad importante debido a las secuelas, sin progresión de la enfermedad y con estudios de neuroimagen sin cambios y sin evidencia de actividad de la enfermedad (lesiones nuevas, captación de contraste o extensión de las lesiones previas).

ANÁLISIS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Epidemiología

La NMO es una enfermedad con creciente interés en el campo de la neurología. Existen pocos estudios acerca de su verdadera prevalencia e incidencia a nivel mundial. Hay reportes que estiman una prevalencia de entre 0.51 a 4.4 casos por cada 100,000 habitantes, y es mayor en las mujeres^{6,7}. A diferencia de la EM, el debut de la enfermedad se da a mayor edad, con una edad media de inicio

entre los 30 y 40 años, donde se dan los ataques más graves y con menor probabilidad de recuperación^{8,9}. Los pacientes mayores comúnmente se presentan con mielitis, mientras que los más jóvenes debutan con neuritis óptica¹⁰.

Es más susceptible la población no blanca, que incluye aquellos descendientes africanos (afrocaribeños y afroamericanos), hispanos, asiáticos y americanos nativos^{6,11}.

En México no existen estudios que determinen la prevalencia o incidencia exacta de esta enfermedad. Un estudio realizado por médicos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” estima que la incidencia aproximada es de 1.3 casos por cada 100,000 habitantes. Sin embargo, debemos considerar que la mayoría de los datos son recopilados de series de casos y no de estudios epidemiológicos¹².

Fisiopatología

El fenómeno inicial para la producción de anticuerpos AQP4 por los linfocitos B es desconocido con evidencia de la participación de interleucina¹⁷, y con la sospecha de una producción predominantemente en la periferia dada su mayor concentración en suero^{4,6,7,9}. Estos anticuerpos pueden entrar al SNC debido a una deficiente barrera hematoencefálica o por una ruptura de ésta, dando lugar al reconocimiento del antígeno (AQP4) localizado de forma abundante en el nervio óptico, la médula espinal, estructuras periventriculares (vecinas al tercer y cuarto ventrículo) hipotálamo, tálamo y cerebelo, entre otras.

La AQP4 es una proteína canal de agua en las prolongaciones pediculares de los astrocitos, nervios óptico y superficie pial y endotelial en contacto con el LCR, aunque también está presente fuera del SNC, como en las células epiteliales del riñón, el estómago, vías respiratorias, glándulas y músculo esquelético¹³. Una vez que existe esta reacción antígeno-anticuerpo ocurre un proceso inflamatorio que incluye la activación del sistema del complemento junto con la migración de macrófagos, neutrófilos y eosinófilos con rompimiento de la barrera hematoencefálica debido a una cascada inflamatoria local, dando lugar a una desmielinización

Tabla 1. Criterios actuales del consenso de 2015 para el diagnóstico de trastornos del espectro de neuromielitis óptica, publicados por Wingchuck M et al.¹⁴

Criterios diagnósticos para neuromielitis óptica con AQP4-IgG
<ol style="list-style-type: none"> Al menos 1 característica clínica. Prueba positiva para AQP4-IgG usando el mejor método de detección posible Excluir otros diagnósticos posibles.
Criterios diagnósticos para neuromielitis óptica sin AQP4-IgG
<ol style="list-style-type: none"> Al menos 2 características clínicas que ocurran como resultado de 1 o más ataques clínicos y que cumplan con los siguientes requisitos: <ol style="list-style-type: none"> Al menos 1 característica clínica que incluya neuritis óptica, mielitis aguda con MTLE o síndrome del área postrema. Diseminación espacial (2 o más características clínicas diferentes). Criterios de resonancia magnética, si es aplicable. Prueba negativa para AQP4-IgG utilizando la mejor prueba diagnóstica posible. Excluir otros diagnósticos posibles.
Características clínicas
<ol style="list-style-type: none"> Neuritis óptica. Mielitis aguda. Síndrome del área postrema: episodios inexplicables de singulto, náusea o vómito. Síndrome de tallo cerebral agudo. Narcolepsia sintomática o síndrome diencefálico agudo con lesiones de neuromielitis óptica en región diencefálica vistas en resonancia magnética. Síndrome cerebral agudo con lesiones típicas de neuromielitis óptica.
Requisitos adicionales de resonancia magnética para neuromielitis óptica sin AQP4-IgG y neuromielitis óptica con estatus desconocido de AQP4-IgG
<ol style="list-style-type: none"> Neuritis óptica aguda: lesiones en resonancia magnética que muestre: a) cambios normales o no específicos en lesiones de sustancia blanca, o b) nervio óptico con lesión en secuencia T2 hiperintensa de resonancia magnética o lesión en secuencia T1 en una resonancia contrastada que se extienda por más de la mitad de la longitud del nervio óptico o con involucro al quiasma óptico. Mielitis aguda: requiere lesión intramedular vista en resonancia magnética que se extienda por más de 3 segmentos (MTLE) o 3 o más segmentos continuos de atrofia espinal en pacientes con historia compatible con neuritis. Síndrome de área postrema: lesiones en el área postrema o en bulbo raquídeo dorsal. Síndrome de tallo cerebral agudo: requiere lesiones periependimarias.

AQP4: aquaporina 4; IgG: inmunoglobulina G; MTLE: mielitis transversa longitudinalmente extensa.

perivasculares que se acompaña de pérdida axonal, necrosis, y edema intramielina, observándose en lesiones crónicas cavitaciones y atrofia tisular importante^{4,9}, datos que suelen ser infrecuentes en la EM, en donde no se ha encontrado un antígeno específico y con la particularidad de considerarse una enfermedad con predominio de la inmunidad de tipo celular por linfocitos T CD4^{3,4}.

Clínica

La NMO y los trastornos del espectro de la NMO pueden presentar diferentes variantes clínicas, dentro de las que se incluyen formas limitadas (con neuritis o mielitis aislada), síndromes de afección del tallo cerebral o área postrema, síndromes dien-

cefálicos agudos, mielitis longitudinalmente extensa asociada a enfermedades autoinmunes y neuritis óptica o mielitis asociada a lesiones de NMO^{14,15}.

Los pacientes suelen tener una edad discretamente mayor que los de EM y presentan síntomas que de forma predominante suelen ser agudos o subagudos con evolución progresiva, caracterizándose por pérdida de la visión (neuritis óptica), bilateral (a diferencia de la EM, que suele ser unilateral y con tendencia a la remisión con o sin tratamiento) y no dolorosa, o mielitis que se traduce en tetraparesia o paraparesia con manifestaciones sensitivas y motoras e incluso con alteración del control de esfínteres, a diferencia de la EM que suelen presentar síntomas de predominio sensitivos debido a

una mielitis transversa incompleta¹⁶. Los síntomas como el vómito intratable, náusea y tos persistente son los más frecuentes en la afección encefálica¹⁷.

Diagnóstico

Los primeros criterios diagnósticos fueron elaborados en 1999, posteriormente en el 2006 se complementaron y después de distintas modificaciones en el año 2015 se afinaron diferentes puntos que incluyen ahora a los pacientes con presentaciones clínicas (náusea, vómito o tos incoercible, síncope de repetición, entre otros) que previamente no se consideran dentro del diagnóstico de NMO, pero que hasta el día de hoy forman parte de los ya conocidos trastornos del espectro de la NMO (**tabla 1**)¹⁵.

Después de los hallazgos clínicos que son diferentes en comportamiento y presentación con la EM, los estudios de extensión con respecto al laboratorio, en suero, suelen ser normales, excepto por la presencia del anticuerpo contra AQP4, punto importante en los criterios diagnósticos de NMO¹⁵, de la misma forma el estudio de LCR que puede ser normal o presentar datos inespecíficos de inflamación manifestados por pleocitosis y elevación de proteínas, con menor frecuencia la presencia de bandas oligoclonales (presentes en un 15%) a diferencia de la EM, en donde estas últimas suelen presentarse hasta en el 85% de los pacientes.

Con respecto a los estudios de imagen la tomografía axial de cráneo no es útil como apoyo diagnóstico, pero la resonancia magnética de encéfalo y médula espinal es vital para el diagnóstico. Al inicio el estudio puede ser normal, pero cuando existen alteraciones (más evidentes en las secuencias T2 y FLAIR), un criterio es que no sean compatibles con lesiones características de la EM, sucediendo en mayor frecuencia lesiones medulares centrales extensas (> 3 segmentos vertebrales, inusuales en la EM) que pueden esparcirse incluso hasta el tallo, y en el caso de episodios de neuritis óptica aguda es posible observar captación del medio de contraste (gadolinio) en el nervio óptico. Otras lesiones que pueden encontrarse son hiperintensidades cercanas al tercer o cuarto ventrículos (tallo cerebral) y lesiones hipotalámicas, talámicas, cerebelosas o inespecíficas de sustancia blanca^{1,3,14,18}.

Tratamiento

Debido a que no existen estudios aleatorizados doble ciego que ayuden a guiar la pauta terapéutica en estos pacientes, la mayoría de las sugerencias en el tratamiento se ha obtenido de estudios observacionales, descriptivos y series de casos.

El tratamiento incluye 2 etapas: el manejo del ataque agudo y la terapia de mantenimiento. Todos los ataques deben recibir tratamiento inmediato utilizando dosis altas de esteroides, extrapolándose a las recaídas de la EM con metilprednisolona a dosis de 1 g diario por 5 días con el fin de suprimir la respuesta inflamatoria; en situaciones alternas se puede utilizar plasmaféresis, dada su efectividad comprobada⁴.

La inmunoglobulina puede también ser útil en el manejo de recaídas; sin embargo, la evidencia reportada hasta ahora es escasa¹⁹. Con respecto al tratamiento de mantenimiento inmunomodulador, se ha propuesto la prednisona (1 mg/kg) debido a su rápido efecto y especialmente después de haber confirmado el diagnóstico con reciente evidencia de actividad de la enfermedad.

Convendrá después continuar con un inmunosupresor ahorrador de esteroide, con el objetivo de disminuir los efectos adversos asociados al uso crónico de esteroides, por lo que se utiliza comúnmente azatioprina o micofenolato, los cuales tienen eficacia completa hasta 6 meses después de haberse iniciado, pero cabe mencionar que predictivamente los pacientes con historia de recaídas severas e inicio de la enfermedad en edad joven tienen un alto riesgo de pobre respuesta a estos 2 tratamientos²⁰. Por otro lado, el rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 es otra alternativa de primera línea de tratamiento que ha tenido muy buen perfil de seguridad y eficacia en diferentes esquemas descritos, aunque con mayor frecuencia se indica en aplicaciones semestrales; no obstante, su principal desventaja es el costo⁴.

En general, el pronóstico no es muy favorecedor, más aún cuando el tratamiento se ha iniciado después de haber existido frecuente actividad de la enfermedad, pues los pacientes suelen permanecer con muchas secuelas, incluso a pesar de recibir tratamiento durante las recaídas de la enfermedad²¹.

CONCLUSIONES

La NMO es una enfermedad con prevalencia e incidencia escasamente determinadas, cuya presentación clínica representa un reto para su sospecha y diagnóstico diferencial; sin embargo, en el momento en que un paciente cumple con algunas de las características para sospecha de NMO (sexo, edad, presentación clínica, respuesta parcial o pobre a tratamiento en recaídas, entre otras) debe derivarse de inmediato a un servicio de neurología, ya que se ha reportado un retraso promedio de un año en el diagnóstico en la mitad de pacientes con NMO confirmada⁸, lo que da lugar a una menor tasa de recuperación y un retraso en el inicio del tratamiento.

Similar a la historia del caso que se presenta, existe un subdiagnóstico de este padecimiento o bien se cataloga como EM y consecutivamente se trata como tal, por lo que es fundamental reconocer las características clínicas, de imagen y laboratorio para agilizar la detección y el inicio de tratamiento inmunomodulador de forma oportuna con el objetivo de evitar secuelas debido a la continua actividad y severidad de la enfermedad a largo plazo.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los médicos adscritos al departamento de Neurología y Psiquiatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y al departamento de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS por su inquebrantable dedicación y constante enseñanza. ●

REFERENCIAS

- Pittock SJ. Neuromyelitis optica: a new perspective. *Semin Neurol*. 2008;28:95-104.
- 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;202:473-7.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364:2106-12.
- Flanagan EP, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14:483.
- Evangelopoulos ME, Andreadou E, Koutsis G, Koutoulidis V, Anagnostouli M, Katsika P, et al. Treatment of Neuromyelitis optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders with Rituximab using a maintenance treatment regimen and close CD19 B cells monitoring. A six years follow-up. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016;372:92-6.
- Etamadifar N, Nasr Z, Khalili B, Taherioun M, Vosoughi R. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mult Scler Int*. 2015:174720.
- Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: effect of gender. *J Neurol Sci*. 2009;286(1-2):18-23.
- Tengsirikomol T, Siritho S, Parayoonwiwat N. How long does it take to diagnose patients with neuromyelitis optica (NMO) using the 2006 diagnostic criteria? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016;9:14-6.
- Quek AM, McKeon A, Lennon VA, Mandrekar JN, Iorio R, Jiao Y, et al. Effects of age and sex on aquaporin-4 autoimmunity. *Arch Neurol*. 2012;69(8):1039-43.
- Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012;135(6):1834-49.
- 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.
- Flores J, Kurtzke J, Alatríste V, et al. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol*. 2008;255(5):710-5.
- Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):535-44.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6:805-15.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89.
- Pandit L. Neuromyelitis optica spectrum disorders: An update. *Ann Indian Acad Neurol* 2015;18, Suppl S1:11-5.
- Jennings W, Vissoci E, Kallaur A, et al. Epidemiological, clinical, and immunological characteristics of neuromyelitis optica: A review. *J Neurol Sci*. 2015 Aug 15;355(1-2):7-17.
- Chiquete E, Navarro-Bonnet J, Ayala-Armas R, Gutiérrez-Gutiérrez N, Solórzano-Meléndez A, Rodríguez-Tapia D, et al. Neuromyelitis optica: actualización clínica. *Rev Neurol*. 2010;51:289-94.
- Elsone L, Panicker J, Mutch K, Boggild M, Appleton R, Jacob A. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler*. 2014;20(4):501-4.
- Kim SH, Hyun JW, Jung A, Park EY, Joo J, Kim HJ. Predictors of response to first-line immunosuppressive therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(14):1902-8.
- Crout T, Parks L, Majithia V. Neuromyelitis Optica (Devic's Syndrome): an Appraisal. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;8:54.