



## Neuromielitis óptica, anticuerpos anti-acuaporina 4

Arias-González NP<sup>a,c</sup>, Valencia-Paredes D<sup>b,c</sup>

### Resumen

La neuromielitis óptica es una enfermedad autoinmune con afectación a la médula espinal y nervio óptico, presentando síntomas como ceguera, dolor ocular, dolor radicular, paraplejía, espasmos y alteraciones neurológicas. Se creía que formaba parte de la esclerosis múltiple, sin embargo, se ha descubierto que es una entidad diferente y que presenta la característica particular de tener anticuerpos anti-acuaporina 4 (IgG-NMO). Los canales de acuaporina 4 están presentes en los astrocitos y son blanco de una activación del sistema inmune, mediada principalmente por linfocitos T y B y el sistema del complemento. El diagnóstico se basa en los criterios publicados en 2006 por Wingerchuk; modificación de los criterios publicados en 1999, estos se conforman de tres y basta con la presencia de dos de ellos para realizar el diagnóstico de neuromielitis óptica, incluyen; presencia de lesiones medulares en la resonancia magnética, anticuerpos anti-acuaporina 4 positivos y exclusión del diagnóstico de esclerosis múltiple. El tratamiento se basa en la utilización de inmunomoduladores e inmunosupresores. A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento; se trata de una enfermedad que tiene poca respuesta al tratamiento y un mal pronóstico.

**Palabras clave:** *Anticuerpos anti-acuaporina 4, inmunoterapia, mielitis, neuritis óptica, neuromielitis óptica.*

## Neuromyelitis Optica, anti-aquaporin 4 antibodies

### Abstract

*Neuromyelitis optica is an autoimmune disease involving the spinal cord and the optic nerve, having clinical symptoms of optic neuritis, blindness, ocular pain, symptoms of radicular pain, paraplegia, spasms and neurological disorders. Initially believed to be part of multiple sclerosis, however, it has been found to belong to a separate entity and to have the particular feature of anti-aquaporin 4 antibodies (NMO-IgG). Aquaporin 4 channels are present in astrocytes and are target of activation of the immune system, which is mainly mediated by T and B lymphocytes and the complement system. The diagnostic is based on the criteria published in 2006 by Wingerchuk; modified from the same criteria published in the year 1999. The presence of two of the three criteria is enough to match the diagnosis to neuromyelitis optica including: the presence of vertebral lesions demonstrated by MRI, the presence of aquaporin-4 antibodies and exclusion of multiple sclerosis diagnosis. Treatment for these patients is based on the use of immunomodulators and immunosuppressants. Despite of diagnostic and treatment advances, neuromyelitis optica is a disease with poor response to treatment and a poor prognostic in most cases.*

**Key words:** *Anti-aquaporin 4 antibodies, immunotherapy, myelitis, neuromyelitis optica, optic neuritis.*

- a. Médico preinterno Hospital General de Zona número 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.
- b. Médico preinterno Hospital General de Zona número 89, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.
- c. Instructor de Fisiología, Fisiopatología y Terapéutica Farmacológica del Laboratorio de Ciencias Fisiológicas, Departamento de Fisiología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, MX.

#### Autor para correspondencia

Nancy Paola Arias-González, Médico preinterno, Hospital General de Zona número 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Lázaro Cárdenas No 2063, Col. Morelos, Sector Juárez, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Contacto al correo electrónico: npagon.05@gmail.com

## Introducción

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente a la médula espinal y a los nervios ópticos. También conocida como Síndrome de Devic, ya que fue él quien lo describió a detalle en 1894. Al principio se pensaba que era una variante de la esclerosis múltiple, pero hoy se sabe que es un trastorno distinto que se caracteriza por la presencia de anticuerpos específicos contra la acuaporina 4 (IgG-NMO). Las características clínicas de la NMO son los ataques severos de neuritis óptica y mielitis; los cuales van progresando, aumentando la incapacidad funcional. La causa es desconocida, siendo relacionada con infecciones coexistentes, vacunas y otras enfermedades autoinmunes. El descubrimiento del anticuerpo específico ha mejorado los criterios diagnósticos y abre las puertas a nuevas estrategias terapéuticas.

## Acuaporina 4

Las acuaporinas son una familia de proteínas con actividad de canal permeable al agua, hasta la fecha se han encontrado al menos 13 tipos. Estas proteínas se ensamblan en la membrana plasmática como tetrámeros, cada monómero es de 30 kDa, tiene seis dominios que rodean un poro, por el cual se transporta agua en ambas direcciones, excepto las acuaporinas 3, 7 y 9, que además de agua, también transportan glicerol y otras moléculas polares, siendo llamadas acuagliceroporinas.<sup>2</sup>

El gen de la acuaporina 4 (AQP4) se codifica en el cromosoma 8. AQP4 se expresa principalmente en cerebro, área periventricular y área periacueductal, materia gris y blanca en el cordón espinal y en menor proporción en músculo esquelético, núcleo supraóptico, células parietales gástricas, células de sostén (astrocitos y epéndimo del sistema nervioso central, células de Müller en retina y células de Claudio-Hensen en el oído). Los tetrámeros de AQP4 se encuentran en la membrana, formando matrices ortogonales de partículas (OAPs), estos OAPs parecen ser cruciales para la toxicidad del complemento, ya que se unen a C1q. AQP4 tiene dos isoformas; AQP4-M1 y AQP4-M23. La isoforma M23 es la más corta de las AQP4 y crea OAPs, contrario a M1 que es un tetrámero individual y no crea OAPs.<sup>1,2,3,4,5,7</sup>

La AQP4 se encuentra de manera abundante en el cerebro, actuando en conjunto con canales de potasio y bicarbonato para regular la homeostasis del agua y la presión osmótica extracelular. Ha sido relacionada con la eliminación del líquido intracerebral durante el edema vasogénico. Existen publicaciones que le atribuyen un papel en el edema citotóxico, la isquemia y hasta participación como control de excitación en la epilepsia, siendo necesarios más estudios que confirmen esto.<sup>1,2,3,4,5,7</sup>

## Fisiopatología, rol de los anticuerpos anti-acuaporina 4 (NMO-IgG)

La acuaporina 4 es el blanco de los anticuerpos que muestran los pacientes con neuromielitis óptica. En médula espinal, sea sustancia gris o blanca, típicamente muestra procesos de desmielinización con múltiples zonas de

necrosis, cavitación y pérdida axonal. Las lesiones se localizan en el centro, respetando la periferia, con pérdida significativa de oligodendrocitos. Se han descrito dos tipos de lesiones; primero, aquellas con pérdida de AQP4, cursando con desmielinización y necrosis en el nervio óptico y médula espinal; y segundo, la pérdida de AQP4 sin desmielinización ni necrosis en la médula espinal y área postrema. En las porciones activas sin mielina se encuentra un extenso infiltrado de macrófagos, eosinófilos, linfocitos B (LB) y linfocitos T CD8<sup>+</sup>. De todas las células inflamatorias mencionadas, las más importantes son los LB, que se han encontrado aumentados en sangre periférica, además se les atribuye la formación de IgG-NMO, y su supervivencia depende de la IL-6. En cuanto a los linfocitos T, exhiben un sesgo de TH17 que promueven la infiltración de neutrófilos a través de la IL-17. Se han postulado dos tipos de cascadas fisiopatológicas, intentando explicar la consecuencia de la unión IgG-AQP4. Primero, una vez que existe la unión IgG-AQP4 se activa la cascada del complemento, provocando la endocitosis y degradación de AQP4. *In vitro* se ha demostrado que en la endocitosis de AQP4 también ocurre la endocitosis de EAAT2, transportador de glutamato, esto podría explicar la lesión que sufren los oligodendrocitos en la médula espinal y en el nervio óptico, ya que son estructuralmente dependientes de la homeostasis del glutamato. De manera distinta, otros estudios observaron diferentes patrones de pérdida de AQP4 y depósitos tanto de complemento como de inmunoglobulinas, incluso dentro de una sola lesión, concluyendo que tal vez el complemento no sea el único mecanismo de destrucción inmunológica. Informes médicos identifican NMO-IgG en pacientes, mucho antes de que comenzara la aparición de síntomas, y varios de ellos informaron del antecedente de infecciones virales.<sup>1,5,8</sup>

En cuanto a las principales células afectadas, los astrocitos, se han descrito pérdida de los mismos. La presencia de macrófagos, sugiere que son estos los que los fagocitan. Las lesiones a los astrocitos se caracterizan por la presencia del complemento e infiltrado de granulocitos que provocan necrosis.<sup>1,5,8</sup>

## Cuadro clínico

Las características clínicas de la NMO son neuritis óptica aguda que suele ser bilateral y mielitis transversa que con frecuencia se extiende longitudinalmente. En cuanto a los síntomas oftalmológicos, se reporta dolor ocular, ceguera cortical y disfunción oculomotora. El nervio óptico puede afectarse de manera unilateral o bilateral, además de verse afectado el quiasma. En lo referente a otros síntomas neurológicos, se presentan: paraplejía severa, disfunción vesical, espasmos tónicos paroxísticos del tronco y extremidades, náuseas, vómitos, hipo, resistentes a tratamiento, hipersomnolencia, hiponatremia, hipotermia, confusión, disfagia, pérdida de la audición y narcolepsia. La lesión característica de la médula es longitudinalmente extensa en la que se involucran por lo menos 3 segmentos.

En la gran mayoría de los casos, se produce recaída a los 2-3 años después del episodio índice. La edad avanzada, el sexo femenino, compromiso motor menos severo con el evento

inicial de mielitis, evidencia de autoinmunidad sistémica, son factores que predicen recaídas de la enfermedad. Después de una recaída, la recuperación es incompleta y ésta aumenta con los ataques posteriores.

Una zona importante es el área postrema, la cual es rica en AQP4, está compuesta por dos estrechas estructuras simétricas en el suelo de la fosa romboidal y se conoce como "zona desencadenante de los quimiorreceptores" y el centro para el reflejo emético. Tiene una importante conexión con el hipotálamo, participando en el equilibrio hídrico, osmorregulación, inmunomodulación, función cardiorrespiratoria, termorregulación y metabolismo. Existe relación entre la presencia de vómitos, hipo y daño con el área postrema. Ciertos estudios asocian la infección del virus coxsackie como un antecedente a la NMO, además de la coexistencia de otras enfermedades autoinmunes como hipotiroidismo, Síndrome de Sjögren, entre otras.<sup>1,5,9,10</sup>

## Diagnóstico

### Anticuerpos anti-acuaporina 4

En el año 2004 Lennon y colaboradores describieron un autoanticuerpo IgG, el cual se encontraba ausente en pacientes con esclerosis múltiple y que a la vez se encontraba en pacientes con NMO, encontraron una proporción de tres cuartas partes de pacientes previamente diagnosticado con NMO, que tenían la presencia de autoanticuerpos IgG; el NMO-IgG tenía un 73% de sensibilidad y un 91% de especificidad referido en dicho estudio. Un año después se descubrió que dichos anticuerpos estaban dirigidos contra la acuaporina 4; el cual se trata de un canal de naturaleza proteica en la membrana del astrocito, este canal se encuentra disminuido en pacientes con dicho cuadro, esta disminución es causada por una activación del sistema inmune, el cual causa citotoxicidad y su destrucción, ello explica en parte el porqué de la pobre respuesta al tratamiento; así como la importancia de realizar un diagnóstico precoz.<sup>7,12,16</sup>

### Estudios de imagen

La resonancia magnética de la médula espinal es el estudio de imagen convencional en pacientes con NMO, siendo visibles las lesiones medulares en la proyección T2. La lesión característica de la NMO y que forma parte de los criterios diagnósticos son lesiones longitudinales en 3 o más segmentos medulares consecutivos, teniendo una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico, siendo esto a su vez complementado con la presencia de anticuerpos anti-acuaporina 4 y las características clínicas del paciente.<sup>14</sup>

### Criterios diagnósticos

En el 2006 se revisaron los criterios diagnósticos realizados en 1999 por Wingerchuk, en donde el principal cambio era la introducción del anticuerpo anti-acuaporina 4, como biomarcador, en el diagnóstico. En la revisión se establecieron los siguientes criterios para el diagnóstico.<sup>14,15,16</sup>

### Diagnóstico definitivo

Neuritis óptica, Mielitis aguda

Al menos dos de los siguientes tres criterios

1. Lesión contigua de la médula espinal con una extensión de 3 o más segmentos medulares demostrados por resonancia magnética.
2. Una resonancia magnética sin datos para el diagnóstico de esclerosis múltiple.
3. Serotipo positivo para la presencia de NMO- IgG.<sup>15</sup>

## Tratamiento

El tratamiento va encaminado a una inmunomodulación, para evitar la progresión rápida y el daño neuronal del paciente, sin embargo, la respuesta al tratamiento y el pronóstico es malo en la mayoría de los casos. Los tratamientos empleados en la actualidad se basan en la utilización de inmunosupresores, inmunomoduladores y plasmaféresis. Por lo cual el diagnóstico oportuno, es de gran importancia para mejorar las condiciones de los pacientes.<sup>14</sup>

Los eventos agudos de la NMO se tratan con dosis altas de metilprednisolona 1000 mg por vía intravenosa por 3 a 5 días, seguido de un tratamiento con prednisona de 1mg/kg/día; en pacientes que presenten resistencia a este tratamiento se debe de emplear plasmaféresis.<sup>17</sup> El tratamiento de sostén se emplea con el objetivo de lograr la remisión de la enfermedad y de prevenir ataques agudos, en este se emplean inmunomoduladores, que interfieran principalmente con los linfocitos T y B, y algunos otros fármacos que están en desarrollo que se encuentran dirigidos contra el sistema del complemento.<sup>17</sup>

La azatioprina aparece como el inmunomodulador de mayor uso en el tratamiento de sostén de la NMO, puede ser iniciado a dosis de 50 mg al día e incrementarlo hasta 2-3mg/kg/día. El micofenolato de mofetilo se emplea en dosis de 2 g al día y en general es bien tolerado. Este inhibe la formación de anticuerpos por inhibir a las células B, además de inhibir también a las células T. El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CD20 de las células B, por lo cual también inhibe la formación de anticuerpos, por las células plasmáticas. Se considera al rituximab como una opción de tratamiento efectiva a largo plazo. Los corticosteroides, por lo general se emplean en la terapia aguda, como es el caso de la metilprednisolona, y en algunos casos se utilizan combinados para el tratamiento de sostén, sin embargo, no están recomendados para ser empleados como una terapia a largo plazo o monoterapia.<sup>7,17,18</sup>

Se han estado desarrollado fármacos que sean más específicos para los factores desencadenantes de la enfermedad como el sistema del complemento o los anticuerpos anti-acuaporina 4. Aquapumorab es un anticuerpo que va dirigido contra los AQP4-IgG, y que no interfiere con la permeabilidad al agua en los canales de acuaporina de los astrocitos.<sup>7,17,18</sup>

## Conclusión

El descubrimiento de la neuromielitis óptica, su descripción general, distinta a la esclerosis múltiple y el descubrimiento de anticuerpos específicos, ha permitido realizar un diagnóstico precoz, mejorando así el pronóstico, sin embargo, como muchas de las enfermedades autoinmunes, el tratamiento no brinda la remisión al cien por ciento, sino que es un proceso

“paliativo” en el cual se debería continuar investigando, para desarrollar estrategias de tratamiento más específicas para este trastorno neurológico progresivo.

### Referencias bibliográficas

1. Oh J. Neuromyelitis Optica: An Antibody-Mediated Disorder of the Central Nervous System. *Neurology Research International* 2012; 30: 1-13.
2. Tait J. Water movements in the brain: role of aquaporins. *Trends of Neurosciences* 2008; 31(1): 37-43.
3. Asgari N. Epidemiological, clinical and immunological aspects of neuromyelitis optica. *Danish Medical Journal* 2012; 26: 1-19.
4. Pisani F. Aquaporin-4 Autoantibodies in Neuromyelitis Optica: AQP4 Isoform-Dependent Sensitivity and Specificity. *PLOS ONE* 2013; 8(11): 1-11.
5. Lucchinetti C. Optica, The Pathology of an Autoimmune Astrocytopathy: Lessons Learned from Neuromyelitis. *International Society of Neuropathology* 2014; 10-25.
6. Kolfenbach J. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Patients With Connective Tissue Disease and Myelitis. *Arthritis Care & Research* 2011; 63(08): 1203-1208.
7. Papadopoulos M. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *The Lancet* 2012; 11(06): 535-544.
8. Paul F. Hope for a rare disease: eculizumab in neuromyelitis optica. *Lancet Neurology* 2013; 12(06): 529-531.
9. Wingerchuk D. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurology* 2008; 06(09): 805-815.
10. Okada H. Neuromyelitis Optica Preceded by Hyperkemia and a Possible Association with coxsackie Virus Group A10 Infection. *Internal Medicine* 2013; 1-4.
11. Wingerchuk D. The clinical course of neuromyelitis optica. *Neurology* 1999; 53(13): 1107-1119.
12. Lennon V. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet* 2004; 364: 2106-21012.
13. Matthews L. The role of imaging in diagnosing neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2013; 15: 115-125.
14. Uzawa A. Neuromyelitis optica: Concept, immunology and treatment. *Journal of Clinical Neuroscience* 2014; 12: 12-21.
15. Wingerchuk D. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66(10): 1485-1490.
16. Drori T. Diagnosis and classification of neuromyelitis optica. *Autoimmunity Reviews* 2014; 15(e.g. 2): 135-155.
17. Kimbrough D. Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2012; 1: 180-187.
18. Bienia B. Immunotherapy of Neuromyelitis Optica. *Autoimmune diseases* 2013; 10: 125-135.