

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndromes desmielinizantes agudos del sistema nervioso central

Acute demyelinating syndromes of the central nervous system

Ángel Miguel Santos Martínez^I. Luisa Paz Sendin^{II}. Fermín A. Morera Méndez^{III}.
Yarmila Ceareas Cristia^{IV}.

I Especialista de I Grado en Neurología. Profesor Asistente. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

II Especialista de II Grado en Neurología. Profesora Titular. Hospital Militar Central Dr. Carlos J. Finlay. La Habana, Cuba.

III Especialista de II Grado en Neurología. Profesor Asistente. Hospital Militar Central Dr. Carlos J. Finlay. La Habana, Cuba.

IV Especialista de II Grado en Pediatría. Instructora. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, tienen un amplio espectro de presentación y ocupan un capítulo muy importante dentro de los problemas neurológicos en el adulto joven. En los últimos años, los episodios agudos de desmielinización del sistema nervioso central con una topografía concreta, han sido considerados por algunos autores como síndrome desmielinizante aislado. Dentro del síndrome desmielinizante aislado se considera: la Encefalomiелitis Diseminada Aguda, Neuromielitis Óptica, Mielitis Transversa y lesiones del tronco cerebeloso. En un enfoque práctico, lo que debe preocupar al clínico en el manejo urgente de la patología desmielinizante, es el diagnóstico diferencial de estas entidades, ya que las mismas tienen evolución y tratamientos diferentes. Esta revisión se enfoca a los síndromes sugestivos de patología desmielinizante agudas del sistema nervioso central y que, por su gravedad y repercusión funcional, deben ser

reconocidas y tratadas precozmente. Por ultimo, se estudiará de manera separada, cada una de las entidades que se engloban dentro del concepto de sistema nervioso central.

Palabras clave: esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda, miелitis transversa y neuromiелitis óptica.

ABSTRACT

Demyelinating diseases of the central nervous system have a broad spectrum of presentation and occupy a very important chapter in neurological problems in young adults. In recent years, acute episodes of demyelination of the central nervous system with a specific topography have been considered by some authors as isolated demyelinating syndrome. Within the isolated demyelinating syndrome is considered: Acute Disseminated Encephalomyelitis, Optic Neuromyelitis, Transverse Myelitis and Trunk-cerebellum lesions. In a practical approach, what should concern the clinician in the urgent management of demyelinating pathology is the differential diagnosis of these entities since they have different evolution and treatment. This review focuses on the syndromes suggestive of acute demyelinating pathology of the central nervous system, and that, due to their severity, functional repercussion, should be recognized and treated early. Finally we will review separately each of the entities that are included within the demyelinating syndrome isolated concept

Key words: multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, optic neuromyelitis, transverse myelitis.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) tienen un amplio espectro de presentación y ocupan un capítulo muy importante dentro de los problemas neurológicos en el adulto joven^(1,2). Difieren en sus hallazgos patológicos, presentación clínica, tiempo de evolución, gravedad y respuesta al tratamiento. En los últimos años los episodios agudos de desmielinización del SNC con una topografía concreta han sido consideradas por algunos autores como Síndrome desmielinizante aislado (SDA)^(3,4). En esencia esta nueva terminología hace referencia al primer episodio desmielinizante con un grado variable de incertidumbre en cuanto a su

evolución hacia formas crónicas como la esclerosis múltiple (EM). Dentro del síndrome desmielinizante aislado se considera: la Encefalomyelitis Diseminada Aguda (ADEM), Neuromielitis Óptica (NO), Miелitis Transversa (MT) y Lesiones de tronco-cerebelo. De todas estas formas de presentación la EM constituye la enfermedad desmielinizante más frecuente y estudiada⁽³⁾.

Desde un enfoque práctico lo que debe preocupar al clínico en el manejo urgente de la patología desmielinizante es el diagnóstico diferencial de estas entidades ya que las mismas tienen evolución y tratamiento diferente. Existen evidencias clínicas, imaginológicas e inmunopatogénicas para considerarlas enfermedades independientes dentro del espectro de las enfermedades desmielinizante⁽³⁻⁵⁾. Esta revisión se enfoca a los síndromes sugestivos de patología desmielinizante agudas del SNC, y que, por su gravedad, repercusión funcional, deben ser reconocidas y tratadas precozmente. El tratamiento de todas estas patologías tiene un doble objetivo, por un lado, el manejo del brote agudo en sí o primer episodio desmielinizante y por otro el tratamiento modificador de la historia natural de la enfermedad que subyace^(5,6).

De lo dicho con anterioridad podemos plantear que; el manejo del SDA pasa en primer lugar por confirmar el mismo, o sea el diagnóstico positivo del síndrome, y diferenciarlo de manera razonable de otras entidades autoinmunes con tropismo sobre el SNC y pueden presentarse de manera muy similar. En segundo lugar, hay que perfilar el patrón de la enfermedad subyacente, si bien el tratamiento del primer episodio agudo es el mismo en la ADEM, NO y la MT (corticoides como primera opción). La importancia en diferenciarlas, se basa en el hecho de que tiene pronóstico y tratamiento modificador de la enfermedad muy particularizado para cada una de las entidades en cuestión^(6,7).

Para ello abordaremos el tema planeándonos las siguientes preguntas que nos servirán de guía: ¿Qué es un primer episodio desmielinizante y qué alteración le subyace? ¿En qué momento hay que tratarlo y tiene alguna influencia el tratamiento en el resultado del líquido cefalorraquídeo (LCR) y las imágenes de resonancia magnética (RMN)? ¿Cómo y cuál sería el tratamiento óptimo?, y por último revisaremos de manera separada cada una de las entidades que se engloban dentro del concepto de SDA.

¿Qué es un primer episodio desmielinizante y que alteración le subyace?

En la práctica clínica diaria nos podemos encontrar ante dos situaciones. La primera sería el paciente con el diagnóstico de una enfermedad desmielinizante de base (EM con mayor frecuencia) y la segunda sería el paciente donde no existe este antecedente. En el primer paciente un nuevo brote se considera cuando aparece un síntoma nuevo o empeoramiento de algún síntoma residual con una duración mayor de 24 horas y menos de 30 días, en ausencia de enfermedad febril concomitante u otra comorbilidad capaz de empeorar los síntomas residuales^(3,4). Los síntomas paroxísticos que duran menos de 24 horas y suele ser de carácter transitorio e irritativo, como dolor, parestesia, fatiga o cansancio no deben considerarse brote. Si dentro de los mismo 30 días aparecen nuevos síntomas se consideran parte del mismo brote. Pasado los 30 días los síntomas que aparecen se consideran un nuevo brote. Este concepto de nuevo brote es el más recomendado en la práctica diaria para evitar errores diagnósticos y confusión⁽⁴⁾.

El sustrato neuropatológico en la EM se caracteriza por placas diseminadas de desmielinización, inflamación, daño axonal y gliosis. Los dos primeros fenómenos (inflamación y desmielinización) se consideran los responsables de los síntomas nuevo ya que los mismo se deben a la activación de cascada inflamatoria mediada por linfocitos T y disfunción de la barrera hematoencefálica. El daño axonal y la gliosis desde el punto de vista histopatológico se correlaciona más con una placa antigua donde hay poca actividad inflamatoria reciente, por tanto, serían los responsables de los síntomas residuales. Hay que considerar que estos hechos no siempre son así pues en un paciente con lesiones agudas puede existir cierto grado de daño axonal^(3,4,7).

Ante un paciente donde no se recoge el antecedente de enfermedad desmielinizante, el primer episodio se tendrá en cuenta ante síntomas que denoten disfunción de estructura del nervio muy mielinizadas. Esta sería los nervios óptica, la médula espinal, el tronco encefálico, los hemisferios cerebrales, los pedúnculos cerebrales y el cerebelo. Estos síntomas son, por orden de frecuencia, trastorno sensitivo (aproximadamente un 30%), neuritis óptica (aproximadamente un 25%), debilidad en una o más extremidades (aproximadamente un 20%), diplopía (aproximadamente un 15%) y vértigo (aproximadamente un 5%). Cualquiera de estos síntomas en una persona

joven debe hacer sospechar un primer episodio desmielinizante o SDA. La mayoría de estos síntomas agudos son deficitarios, se instauran en minutos u horas y, frecuentemente, progresan en los días siguientes^(4,7).

La relación del primer episodio desmielinizante y el desarrollo ulterior de una EM es incierta. En el estudio más prolongado (14 años de seguimiento) de pacientes con un síndrome clínico aislado del tronco encéfalo, nervio óptico o médula espinal, indicativo de desmielinización, el 85% de los que tenían en la primera RM al menos una lesión fuera de estas topografías, desarrollaron una EM, frente al 15% en aquellos casos en los que la RM era normal⁽⁷⁾.

Diferenciar con toda seguridad si un síndrome sugestivo de un primer episodio desmielinizante se debe a una EM, a una ADEM, o a una NMO puede resultar imposible cuando nos enfrentamos al paciente por primera vez^(5,7). Para lograr lo anterior se requieren una serie de exploraciones complementarias que debemos emplear y que pueden demorarse días o semanas. Existen algunas pistas clínicas que nos pueden servir de ayuda a la hora de tomar una decisión urgente, estas serían: la presencia de un cuadro confusional sugestivo de encefalopatía con déficit focal neurológico con antecedente de en los días previos una enfermedad febril de origen viral, debería orientarnos hacia una ADEM. Pero entre la EM y la NMO si la presentación es en forma de mielitis con ausencia de síntomas visuales, posiblemente no podremos diferenciarlas en un primer momento⁽⁵⁻⁷⁾.

A pesar de lo anterior en urgencia no demos perder tiempo, porque el manejo terapéutico del primer episodio desmielinizante suele ser el mismo para las tres entidades, el uso de metilprednisolona a razón de 1g/día por vía intravenosa durante cinco días^(8,9). El tratamiento con corticoide ha demostrado que solo acorta la duración y la severidad del primer episodio, teniendo poco efecto sobre el pronóstico final y la evolución natural de la enfermedad, independientemente de la topografía del brote y la etiología del mismo⁽¹⁰⁾.

A continuación, se repasan los síndromes más comunes y los síntomas que se derivan de estos:

Neuritis óptica: es una inflamación del nervio óptico de localización retrobulbar y puede ser uní o bilateral. Suele ser el síndrome de inicio en el 20% de pacientes con EM. Se manifiesta de la siguiente forma; disminución de la agudeza visual que afecta a la visión lejana y de cerca, dolor orbitario que se

incrementa con los movimientos oculares, empeoramiento progresivo generalmente en días, la visión se normaliza en un plazo de 2-6 meses en el 90% de los pacientes.

Mielitis: se trata de una inflamación de la medula que puede localizarse a cualquier nivel. Supone la presentación de EM en el 40% de los casos. Tiene predilección por la región cervical y dorsal alta, en forma de mielitis incompleta. Cuando la afectación es completa con síntomas severos (p.ej., paraplejia/cuadruplejia con nivel sensitivo y disfunción esfinterina) debe hacernos pensar en NMO como primer diagnóstico. Los síntomas pueden ser muy variados, pero generalmente se trata de déficit motor-sensitivo en una, dos o tres de las cuatro extremidades que evoluciona de manera progresiva durante días.

Síndrome de tronco-cerebelo: En lo referente a esta localización, se presenta como primera manifestación en el 10-20% de los pacientes con EM. El compromiso de esta región en las enfermedades desmielinizantes es muy típica por tratarse de una estructura en la que discurren grandes vías muy mielinizadas. Signos y síntomas localizadores como el nistagmo, diplopía binocular, ataxia de extremidades, disartria escandida, oftalmoplejía internuclear derivan de esta topografía. Estos síndromes son expresión de brotes muy incapacitantes, y pueden poner en peligro la vida del paciente sino se tratan con urgencia ^(4,7).

¿En qué momento hay que tratarlo y tiene alguna influencia el tratamiento en el resultado del líquido cefalorraquídeo (LCR) y las imágenes de resonancia magnética (RMN)?

Las enfermedades desmielinizantes tienen un comportamiento clínico muy variado, entre las diferentes patologías que se engloban en este grupo de trastornos y entre un paciente y otro. Pero existen presentaciones muy típicas como los síndromes antes descritos, que se repiten constantemente y que hacen pensar con mucha fuerza en la más prevalente de estas enfermedades, la EM^(8,9).

Decidir cuándo tratar o no uno de estos síndromes, no es cuestión fácil, sobre todo si valoramos los pros y los contras de los fármacos y sus consecuencias en el propio paciente. Hay topografía que por las estructuras comprometidas tiene un mayor riesgo de compromiso vital para la vida ej. (Síndrome de tronco – cerebelo). En otras el pronóstico funcional del paciente suele ser muy

desfavorable ej. (Neuritis óptica bilateral). En cuanto a la mielitis, hay autores que plantea que si los síntomas no son muy severos lo ideal sería esperar a completar el estudio^(9,10).

En este apartado tan delicado pudiéramos reflexionar sobre una serie de parámetros clínicos que nos servirían de mucha ayuda. Si se tratara de un paciente con diagnóstico conocido de EM o NMO que durante la evolución de su enfermedad presenta un nuevo brote de la misma, lo más recomendado por la mayoría de los investigadores sería tratar cuanto antes, aunque se sabe que la demora en iniciar tratamiento del brote no cambia el pronóstico final de la enfermedad⁽⁶⁻¹⁰⁾.

En aquellos pacientes con sospecha diagnóstica de un primer episodio desmielinizante y si antecedentes de EM o NMO, lo más recomendable sería confirmar el mismo, para ello la realización de una RMN y punción lumbar debería preceder el inicio del tratamiento. El efecto de los corticoides es inmediato, a las 4 h de iniciado su administración se puede producir una citopenia, a las 8 h disminuye la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, y a los 6 días han caído las concentraciones de IgG en suero y LCR. De la misma manera se ha demostrado que el tratamiento con corticoide altera algunos parámetros de la RMN y su efecto puede durar hasta un mes⁽⁸⁻¹⁰⁾.

En un paciente virgen de tratamiento y con un primer episodio desmielinizante, el estudio con RMN puede ser de mucho valor diagnóstico. Si bien en este primer estudio no es obligatorio el uso de contrastes paramagnético como el gadolinio, para evaluar la actividad inflamatoria de una lesión sería imprescindible el estudio contrastado. Se ha documentado en diferentes trabajos que el tratamiento con esteroide en las últimas semanas, puede darnos falsos negativos en la imagen. Algo muy similar sucede en la producción intratecal de Ig, por lo que podría verse alterado la detección de bandas oligoclonales en el LCR^(6,9,10).

En resumen, cuando el diagnóstico de la enfermedad no está demostrado y se impone la realización de estudios complementarios como RMN y detección de bandas oligoclonales en el LCR, es preferible, siempre que la condición clínica del paciente lo permita demorar el tratamiento hasta haber realizado las exploraciones necesarias. No obstante, ante un síndrome que pueda poner en peligro la vida del enfermo tratar con precocidad sería lo más razonable.

¿Cómo y cuál sería el tratamiento óptimo?

Los tratamientos que se han utilizado en los últimos años para el manejo del primer episodio desmielinizante son: glucocorticoide, plasmaféresis y gammaglobulinas^(11,12,14,15).

En la mayoría de los pacientes el tratamiento de elección son los esteroides, su efecto es inmediato, con múltiples mecanismos de acción. Actúan a nivel central y periférico disminuyendo la síntesis de linfocitos T, selectina E, linfoquinas y otras moléculas pro inflamatorias. Uno de los temas que más se debate en la actualidad es cuál es el esteroide más indicado, su dosis y vía de administración. El régimen más utilizado por los autores de este trabajo es la metilprednisolona a razón de 1g/día durante 3 o 5 días. Hay que mencionar que aparte de este régimen, existen defensores de regímenes inferiores como 500 mg/día durante 5 días o dosis más altas como 1g diario por 10 días⁽¹⁵⁾.

El segundo problema del esteroide es la vía de administración y por qué tiempo mantenerlo. Es conocido que la toxicidad de los mismos no está en relación con la vía de administración sino más bien con el tiempo que se prolongue el tratamiento. La osteoporosis en la mujer, la hipertensión, la hiperglucemia, cataratas y otros efectos indeseables limitan la utilización de estos fármacos por tiempo extendido. Lo más recomendado en múltiples publicaciones es la pauta de: iniciar con metilprednisolona intravenosa a las dosis antes referidas durante 5 días y continuar con prednisona oral por un tiempo de 30 días. Está bien establecido que el tratamiento con esteroide debe limitarse al brote o episodio agudo, no hay evidencia que regímenes más prolongado modifique el curso de la enfermedad y la recidiva de un nuevo brote, por lo que hoy en día es una práctica cada vez menos extendida el uso prolongado de esteroide^(10,15).

Otro aspecto interesante es lo referido a la respuesta terapéutica ante los corticoides. Un porcentaje considerable de pacientes mejoran, hay otros que no lo hacen, incluso se ha reportado casos que después de los pulsos de metilprednisolona empeoran los síntomas. En los segundos está recomendado otro ciclo de esteroide valorando si a la misma dosis o a dosis mayores. En los terceros se planteará otras alternativas terapéuticas como la plasmaféresis^(14,15).

La plasmaféresis consigue mejoría en el 40% de los casos en los brotes severos o donde los esteroides han fracasado, tiene una respuesta terapéutica

rápida a partir de la tercera aplicación. Suele administrarse de 5-7 sesiones en días alternos y su mayor eficacia se obtiene si se aplica en las primeras semanas de inicio del brote. El empleo de gammaglobulina es muy discutido, su defensa se sustenta en el hecho de que interviene en la síntesis de anticuerpo e inmunoglobulina que participan en el proceso inflamatorio desmielinizante. Sin embargo, las evidencias actuales que justifican su uso en un episodio desmielinizante agudo son insuficientes. Por tanto, deberían reservarse para aquellos pacientes donde el tratamiento esteroideo ha sido fallido y no hay disponibilidad de plasmaféresis. No obstante, hay algunos trabajos donde se defiende con fuerza el papel de las gammaglobulinas sobre todo en las gestantes^(11,12,15).

En resumen, de los aspectos antes comentados. El objetivo principal del tratamiento del primer episodio desmielinizante es lograr una mejoría del paciente que proporcione un bienestar al mismo. Si es preciso iniciar el tratamiento de manera precoz se debe hacer, esto se debe valorar de manera muy particular en cada caso, si no existe una urgencia real es preferible completar el estudio del paciente y en segundo momento emprender la terapéutica que generalmente se iniciaría con un corticoide como primera opción.

Encefalomiелitis Diseminada Aguda

El reporte de complicaciones neurológicas después cuadros febriles fue descrito por primera vez en la historia de la medicina a finales del siglo XIX, pero no fue hasta la década de 1920, que Perdrau, Pett, Greenfiel y otros clínicos reprodujeron los hallazgos patológicos de la encefalomiелitis asociada a la vacuna contra la rabia, inyectando a monos con tejido cerebral de conejos infestado con el virus, esta fue la primera descripción en un modelo animal de la encefalomiелitis alérgica experimental^(11,12).

La ADEM es una enfermedad desmielinizante del SNC, inflamatoria, aguda y usualmente monofásica que suele afectar a los niños y a adultos jóvenes. La edad de máxima incidencia está comprendida entre los 5,3 y los 9,8 años de edad. El término encefalomiелitis diseminada aguda, cuyo acrónimo en inglés es ADEM, implica el concepto de una respuesta autoinmune post infecciosa, post alérgica o post inmunización que afecta a la sustancia blanca del SNC provocando desmielinización. La leucoencefalitis hemorrágica aguda o

enfermedad de Weston Hurst es consideradas un estado más agresivo de la misma enfermedad⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Las infecciones más frecuentes que se asocian a ADEM son los procesos virales inespecíficos del tracto respiratorio superior. Otras infecciones asociadas se enumeran en la tabla 1^(12,13).

Tabla 1. Infecciones asociadas a ADEM.

Infecciones por virus	Infecciones no virales
Sarampión	Chlamidia
Varicela	Legionella
Rubéola	Campilobacter
Enterovirus	Mycoplasma pneumoniae
Epstein-Barr	Listeria monocitogenes
Adenovirus	
Influenza A y B	
Herpesvirus	
Hepatitis A , B, D,E	

La ADEM post inmunización ha sido descrita después de la inoculación de vacunas contra: sarampión, rabia, rubéola, fiebre tifoidea, hepatitis B, difteria, parotiditis y antitoxina tetánica. La patogenia postulada para la ADEM es la sensibilización de linfocitos contra el tejido encefálico debido a una reacción cruzada entre antígenos infecciosos y antígenos cerebrales, esto produce una repuesta inflamatoria directa sobre la sustancia blanca del SNC^(14,15).

El riesgo de desarrollar una ADEM post inmunización es mayor en pacientes portadores de antígenos de histocompatibilidad HLA-DR9 y HLA-DR17 y menor en los portadores de HLA-DQ7. Esto sugiere una susceptibilidad genética asociada al complejo mayor de histocompatibilidad clase II. Una hipótesis alternativa plantea que un virus neurotrópico, como el sarampión, puede infectar y destruir directamente los oligodendrocitos, exponiendo por primera vez su material celular a los linfocitos y sensibilizándolos contra estos. Sin embargo, durante el desarrollo de un ADEM, no se han detectado agentes virales en el encéfalo, hecho que apoya la primera hipótesis^(13,15).

Los estudios epidemiológicos han mostrado que la ADEM es más frecuente en niños que en adultos jóvenes y es excepcional en el anciano. No existe diferencia por sexo. Su incidencia es mayor en los países en desarrollo y en los que utilizan vacunas contra la rabia con tejido neural de origen animal. La incidencia de la ADEM post sarampión es de 1 en 1 000 pacientes infectados y hasta un 20% son fatales. En relación a otras enfermedades virales como varicela y rubéola, la incidencia varía de 1 en 10 000 a 20 000 pacientes^(16,17).

El estudio anátomo-patológico de pacientes que han sufrido una ADEM muestra una infiltración mononuclear difusa, predominante en los espacios de Virchow-Robin y desmielinización perivenular multifocal. En los casos de leucoencefalitis hemorrágica aguda, la reacción inflamatoria se asocia a necrosis fibrinoide de arteriolas y vénulas, con hemorragias peri vasculares por extravasación de glóbulos rojos y edema cerebral severo^(13,15,17).

La presentación clínica de la ADEM comienza frecuentemente 1 a 4 semanas después de un cuadro febril, exantema o post inmunización, sin embargo, estos antecedentes pueden estar ausentes hasta en un 30% de los pacientes. En la ADEM post infecciosa, los síntomas se inician con la resolución del cuadro febril y se caracterizan por: cefalea, convulsiones y encefalopatía. El paciente puede presentar alteraciones de conciencia pudiendo llegar al coma rápidamente y desarrollar signos focales o multifocales como: déficit motor (hemiparesia, paraparesia), nivel sensitivo, alteración de esfínteres, mioclonías, neuritis óptica, oftalmología, coreoatetosis, mutismo y signos meníngeos. Presentaciones atípicas son la psicosis aguda y lesiones cerebrales únicas que pueden simular un tumor cerebral. Clásicamente, se han descrito algunos síndromes neurológicos característicos que se consideran formas aisladas de ADEM: mielitis post sarampión, ataxia cerebelosa post varicela y encefalopatía post rubéola. Existen reportes aislados de pacientes con ADEM a los que se les ha asociado una desmielinización aguda del sistema nervioso periférico (Síndrome de Guillain-Barré)⁽¹⁷⁾.

La historia natural de la enfermedad es la progresión del cuadro neurológico en días a semanas (hasta un mes), luego comienza la recuperación, que es de velocidad y grado variable. Se han descrito casos de progresión más prolongada y de recaídas 2 años después del cuadro inicial, pudiendo o no asociarse a nuevos cuadros infecciosos o post inmune. Por lo que se

recomienda no estimular el sistema inmune (ej: vacunas) hasta seis meses de resultado el cuadro clínico inicial^(15,16).

Dentro de los métodos de diagnóstico destacan las neuroimágenes, y el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR). Los hallazgos radiológicos no son patognomónicos. La RMN de encéfalo y médula espinal es el método de elección para demostrar el compromiso parenquimatoso. Las alteraciones descritas son: normalidad o disminución de la señal (hipointensidad) en secuencias ponderadas en T1 e incremento de la señal (hiperintensidad) en las ponderadas en T2. La administración de gadolinio produce realce de algunas lesiones, lo que refleja la alteración de la barrera hematoencefálica. En algunos casos este realce puede ser en anillo, simulando un tumor o absceso cerebral. La sustancia gris también puede comprometerse, principalmente a nivel de los ganglios basales y tálamos. Las lesiones de la sustancia blanca son difusas, asimétricas, bilaterales, ubicadas frecuentemente en las regiones parietooccipitales tal como se muestra en la figura 1^(18,19).

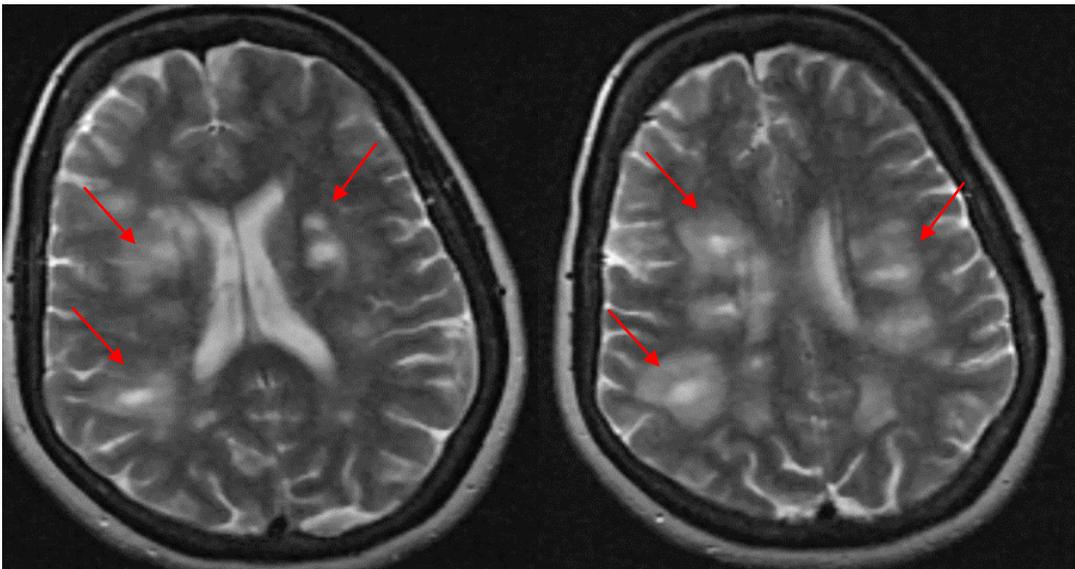


Figura1. Extensas lesiones hiperintensas en T2, en ambos hemisferios cerebrales, con predominio de sustancia blanca, de aspecto desmielinizantes.

En la leucoencefalitis hemorrágica aguda existe compromiso de la sustancia blanca y gris, la RNM puede mostrar alteración de la señal en los lóbulos temporales, lesiones hemorrágicas difusas y edema cerebral masivo.

El LCR puede ser normal en el 30% de los pacientes con ADEM. La pleocitosis de predominio linfocitario es lo más característico con rango celular de 100 a

300 células por ml. En pacientes con leucoencefalitis hemorrágica aguda el predominio es polimorfonuclear y es mayor a 3000 células por ml. El incremento de las proteínas se observa hasta en un 85% de los pacientes, pero sólo en un 10% es mayor a 100 mg/d. La glucorraquia está dentro de los límites normales en la mayoría de los pacientes. Las bandas oligoclonales están presentes en el 15% de los casos, y a diferencia de la EM, desaparecen después de resuelto el episodio. Los niveles de proteína básica de la mielina (PBM) frecuentemente están elevados (60% de los casos), pero es un hallazgo inespecífico que puede encontrarse también en encefalitis virales. La producción intratecal de IgG se demuestra en menos del 10% de los casos^(15,19).

El electroencefalograma generalmente es anormal pero inespecífico. Puede mostrar una asimetría difusa de alto voltaje en rango theta-delta. Los potenciales evocados somatosensitivos y visuales pueden alterarse si existe compromiso de la médula espinal o tracto óptico respectivamente⁽¹⁹⁾.

En el diagnóstico diferencial se debe considerar el compromiso directo del SNC por los mismos agentes infecciosos descritos en la etiología del ADEM, muchos de estos patógenos pueden causar encefalitis aguda. En la tabla 2 se señala el diagnóstico diferencial de la ADEM⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de ADEM

Encefalitis herpética	Síndrome de Beçhet
Meningitis aséptica aguda	Síndrome de Sjögren
Trombosis de seno venoso	Lupus eritematoso sistémico (LES)
Absceso cerebral	Neoplasias: Metástasis múltiples,
Vasculitis Primaria del SNC	Linfoma primario del SNC
Poliarteritis nodosa	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Síndrome de Churg-Strauss	Neurosarcoidosis
Granulomatosis de Wegener	

La ADEM tiene una mortalidad de 10 a 30%, en los últimos años ha disminuido debido a la terapia inmunosupresora agresiva. La recuperación completa se obtiene en 50% de los casos, y puede ocurrir incluso en pacientes en coma. Son factores de mal pronóstico el inicio hiperagudo, convulsiones y coma. De los pacientes con leucoencefalitis hemorrágica aguda más del 70% fallece durante la primera semana de la enfermedad y la gran mayoría de los sobrevivientes quedan con secuelas neurológicas como: déficit focal, epilepsia, síntomas psiquiátricos y demencia⁽¹⁵⁾.

Hasta un 5% de los casos típicos de ADEM desarrollarán posteriormente una EM. Son factores predictores: ausencia de una infección asociada, escasa pleocitosis y presencia de bandas oligoclonales en el LCR. Las lesiones en la RNM con valor predictivo positivo para el desarrollo de una EM son: compromiso periventricular, existencia simultánea de lesiones que captan y no captan contraste y lesiones infratectoriales^(15,18,19).

Mielitis Transversa Aguda

La mielitis transversa aguda (MT) es un síndrome de probable origen inmunológico que ocurre en personas jóvenes entre la segunda y cuarta décadas de la vida, caracterizado por una inflamación con desmielinización que afecta la medula espinal (sobre todos los cordones) y que se expresa clínicamente con una paraparesia aguda con alteraciones sensitivas y del control esfinteriano⁽²⁰⁾.

Es una enfermedad intrínseca de la médula que compromete con preferencia la región dorsal y suele aparecer en el 45-65% de los casos tras procesos infecciosos respiratorios, gastrointestinales o sistémicos. En la tabla 3 se señalan los criterios diagnósticos elaborados por el *Transverse Myelitis Consortium Working Group* 2010⁽²¹⁾.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Mielitis Transversa.

- Inicio agudo o subagudo de déficit motor, sensitivo y disfunción esfinterina con progresión de más de 4h y menos de 21 días.
- Nivel sensitivo con límite superior bien definido.
- Lesión inflamatoria en la RMN y ausencia de compresión medular.
- Inflamación en el LCR (pleocitosis, y aumento de IgG).
- Ausencia de otras enfermedades: sífilis, sarcoidosis, trauma, MAV espinales, infección por HTLV-1 y mielopatía pos radioterapia.

Aunque históricamente se ha utilizado el término de mielitis transversa, en opinión de varios autores este último resulta inadecuado, ya que estudios recientes con imágenes obtenidas mediante RMN demuestra que las lesiones inflamatorias no ocupan toda la superficie de la médula en el corte transversal (el 60%). Otros investigadores sostienen el criterio de considerar esta entidad como una forma focal y limitada de ADEM. Este planteamiento se sostiene en el hecho de que en el 45 a 65% de los casos la mielitis se relaciona con un proceso infeccioso previo como se mencionó anteriormente, y con la peculiaridad de los mismos gérmenes relacionados con la ADEM. También la edad de presentación suele ser muy similar para ambos síndromes desmielinizante (ambas afectan a individuos jóvenes, aunque la ADEM es más frecuente en niños que la mielitis)⁽²⁰⁻²⁵⁾.

En la MT aproximadamente dos tercios de los casos son idiopáticos o sea la forma clásica del síndrome antes descrita. Término también cuestionable si tenemos en cuenta lo planteado en párrafos anteriores. Un tercio de los pacientes presentan una mielitis asociada con una enfermedad autoinmune sistémica. Dentro de las mismas destacan: lupus eritematoso sistémico (LES), Artritis reumatoide (AR), esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, tiroiditis autoinmune y vasculitis sistémicas^(22,26,27).

Los primeros síntomas neurológicos son debilidad en las extremidades inferiores, posteriormente se compromete la sensibilidad superficial y profunda, y se establece un nivel sensitivo, en un 80% de los casos a nivel torácico. El compromiso motor inicial suele iniciarse en el transcurso de horas/días y progresa en menos de tres semanas. Clásicamente, el déficit motor es máximo al primer o segundo día, sin embargo, se han descrito evoluciones hiperagudas

en minutos. La médula cervical se compromete infrecuentemente, por lo que el compromiso de las extremidades superiores ocurre sólo en el 25% de los pacientes y rara vez antecede al de las extremidades inferiores. La disfunción esfinteriana se caracteriza por retención urinaria (vejiga neurogénica flácida) y esfínter anal atónico. El compromiso del sistema nervioso autónomo puede manifestarse por íleo adinámico, hipertensión o hipotensión arterial y sudoración paroxística^(23,28).

Los exámenes de laboratorio utilizados en el diagnóstico de la MT son fundamentalmente las neuroimágenes y el estudio del LCR. La RMN de la médula espinal es indispensable para excluir diagnósticos diferenciales como hematoma y absceso epidural, mielopatía compresivas y evaluar la extensión de la lesión inicial. En la etapa aguda se evidencia edema medular caracterizado por engrosamiento focal, hiperintensidad mal delimitada en secuencias ponderadas T2 y realce medular anormal con gadolinio⁽²⁹⁻³¹⁾, ver figura 2.

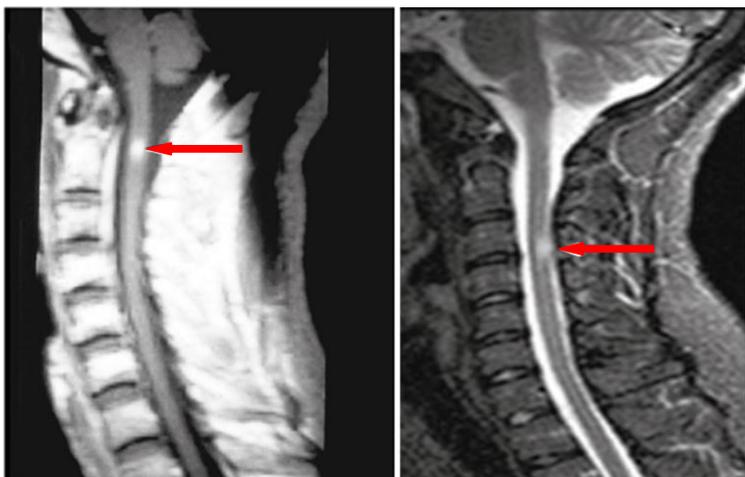


Figura 2. Lesiones hiperintensas en T2 a nivel de medula cervical en A y medula dorsal en B, de aspecto inflamatorio desmielinizante en relación con mielitis aguda.

Es frecuente que, en una minoría de casos, el síndrome clínico no se correlacione con los hallazgos de las neuroimágenes donde estas pueden ser normal. La RNM encefálica puede ser útil para definir si la MT es un cuadro aislado o la primera manifestación de una EM, en este caso, se observarán lesiones desmielinizante del encéfalo⁽³¹⁾.

El LCR se encuentra alterado en 70 a 80% de los pacientes, un estudio prospectivo mostró alteraciones en un 94% de los casos. Existe pleocitosis de

hasta 1000 células (predominio de linfocitos), el hallazgo de polimorfonucleares debe hacer pensar en una mielopatía necrótica. El aumento de las proteínas ocurre hasta en el 75% de los pacientes, pudiendo llegar a 100 mg/dl. La glucosa y presión de LCR habitualmente están en rangos normales, la presencia de bandas oligoclonales positivas refuerzan el diagnóstico de una EM. Para establecer el diagnóstico de mielitis hay que demostrar que se trata de un proceso inflamatorio, por tanto, los signos antes descritos en el LCR y la RMN son indispensables⁽²⁶⁻²⁸⁾.

La resolución del cuadro clínico comienza entre 2 y 3 semanas de iniciada la enfermedad, y es máxima en los primeros 3 a 6 meses en un tercio de los pacientes los cuales experimentan una recuperación completa, en otro tercio es parcial y el tercio restante no logra deambular ni recuperar la función esfinterina. Se consideran factores de mal pronóstico: inicio hiperagudo, presencia de dolor, paraplegia, incontinencia urinaria e imágenes en la RMN que se extiende a más de tres segmentos contiguos con pleocitosis intensa a predominio de polimorfonucleares, y la ausencia de recuperación a los tres meses de evolución. Estos elementos antes mencionados deben alertar al clínico sobre la posibilidad diagnóstica de mielopatía necrótica (Neuromielitis óptica de Devic)^(26,30,31).

La evolución de la MT a una EM en la mayoría de los casos es incierta. Los pacientes con lesiones medulares incompletas tienen una mayor probabilidad (20%), en comparación con las mielitis transversas completas donde la probabilidad de derivar en EM es menos del 2% al cabo de 5 años de evolución. La recurrencia del episodio de mielitis, el predominio del trastorno sensitivo, y la presencia de bandas oligoclonales en el LCR son otros de los factores que pueden predecir con cierto grado de incertidumbre una conversión a EM^(31,32).

En resumen, la MT como hemos visto es un diagnóstico que se sustenta en demostrar el carácter inflamatorio de la enfermedad, una vez desechadas las causas compresivas, suele iniciarse el tratamiento con esteroide intravenoso en dosis alta de 3-5 días como se ha comentado en apartados anteriores.

Neuromielitis Óptica De Devic (mielopatía necrótica)

Se trata de un síndrome de inicio agudo o subagudo caracterizado por neuritis óptica unilateral o bilateral precedido o seguido en días o semana por una mielitis severa, extensa que afecta la región cervico-dorsal de la medula espinal de etiología inflamatoria autoinmune mediado por mecanismos humorales^(33,34).

La asociación entre compromiso medular y nervios ópticos fue reportada por primera vez en 1870 por Christopher Allbutt, y Gault en 1894, reunió y publicó 17 casos descritos hasta esa fecha por su maestro Eugéne Devic a quien la enfermedad debe su nombre. Por su naturaleza desmielinizante y su comportamiento clínico, se consideró durante muchos años como una variante de EM. Hasta que, en el 2004, Lennon notificara la presencia de un autoanticuerpo dirigido contra acuaporina-4 (AQP4), presente en el 73% de los pacientes con NMO, definiéndolo, así como un síndrome de etiología autoinmune mediado por linfocitos B responsables de la producción de los AQP4⁽³³⁻³⁹⁾.

Los anticuerpos anti-AQP4 se pueden detectar en pacientes con neuritis óptica recurrente sin mielitis, así como en casos con un solo ataque de mielitis aguda sin episodio previo de neuritis óptica. Por tanto, su presencia es altamente predictiva de NMO en los siguientes años, después de un evento aislado de mielitis o neuritis óptica. De ahí que muchos autores prefieran utilizar el término de trastornos del espectro de la Neuromielitis^(38,39).

La proteína AQP4 tiene la función de un canal transmembrana para la difusión del agua, y está principalmente localizado en la propia barrera hematoencefálica, espacios de Virchow-Robin, microvasculatura de la sustancia blanca y gris del cerebelo, nervios ópticos, mesencéfalo y región periependimaria en la médula espinal, coincidiendo sorprendentemente con los principales puntos de lesión observados en la enfermedad. Las lesiones en la medula son necrosantes de localización central, suelen culminar en cavitación y se extienden a más de tres segmentos medulares contiguos (mielitis transversa extendida longitudinalmente). Estos hallazgos explican una mayor severidad del síndrome medular con mal pronóstico funcional y mayor índice de discapacidad en comparación con la mielitis de la EM^(34,39).

Puede tener un comportamiento clínico monofásica o recurrente caracterizado por una MT aguda, severa y neuritis óptica unilateral o más frecuentemente bilateral (80%). La MT y la NO pueden ocurrir en forma simultánea o secuencial. El déficit neurológico se desarrolla en horas a días. El compromiso óptico se manifiesta por una súbita y completa pérdida visual, en pocos días con dolor en el globo ocular la palpación y a los movimientos oculares. En el fondo de ojo no se encuentra alteraciones, lo cual es expresión de un mayor compromiso de la porción retrobulbar del nervio. La aparición de NO y de MT en menos de un mes predice un curso monofásico. Las formas recurrentes se caracterizan por que entre ambos episodios hay un intervalo mayor a tres meses⁽³⁵⁻³⁷⁾.

El curso monofásico ocurre hasta en un 45% de los casos, principalmente en jóvenes con un promedio de edad de 27 años, no existiendo diferencia entre ambos sexos. La forma recurrente afecta a un 55% de los pacientes, pudiendo recaer la NO o la MT. Esta forma es más frecuente en pacientes de mayor edad y mujeres con antecedentes de enfermedades autoinmunes, principalmente LES. En el 50% de los casos la recaída ocurre dentro de los primeros 6 meses, después de 5 años la posibilidad de una recaída es excepcional^(33,36).

El estudio con RNM habitualmente evidencia una alteración, en las secuencias ponderadas en T2 y T1 con contraste, mostrando una hiperintensidad del nervio óptico, quiasma y médula espinal, en este último caso, se comprometen más de tres segmentos medulares siendo el compromiso longitudinal más extenso que en la EM^(36,37). Figura 3.

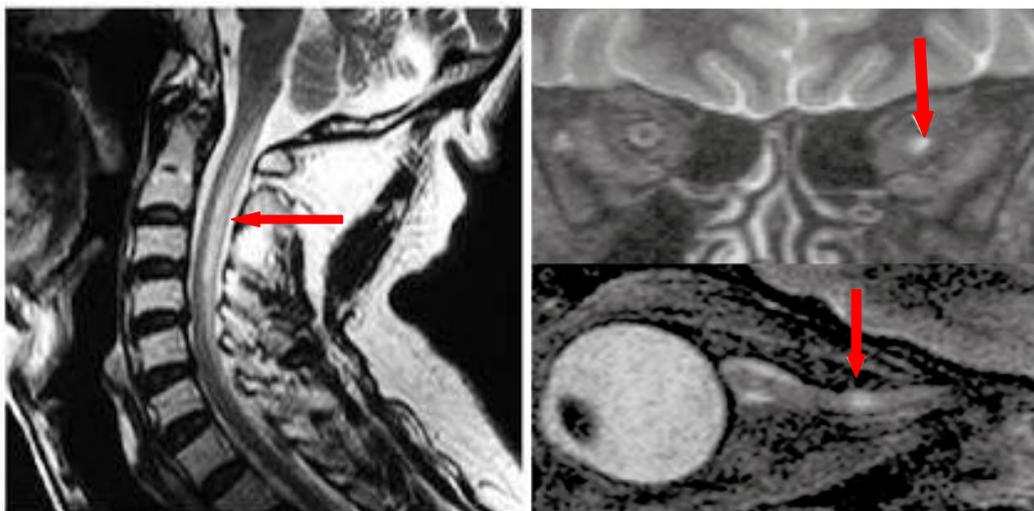


Figura 3. A: lesión hiperintensa ponderada en secuencia de T2, de aspecto inflamatorio que se extiende a más de tres segmentos medulares de forma contigua. **B:** lesión inflamatoria de aspecto desmielinizante que compromete la porción retrobulbar del nervio óptico en un paciente con NMO.

Durante el seguimiento aparecen lesiones de la sustancia blanca encefálica, hipotálamo y tronco encefálico hasta en un 25% de los casos. Esta lesión tiene un aspecto y distribución topográfica diferente a la señalada en la EM⁽³⁷⁾.

El estudio del LCR en la mayoría de los pacientes presentan pleocitosis (>100 cel. /mm³ a predominio de neutrofilo), proteinorraquia sobre los 100 mg/dl. Esta anomalía refleja el proceso inflamatorio necrosante severo de la mielitis. Las bandas oligoclonales se presentan solo en el 15% de los enfermos, y la norma es la ausencia de estas. Contrariamente a esto, aproximadamente el 85% de los pacientes con EM tienen bandas oligoclonales⁽⁴⁰⁾.

El pronóstico de las formas monofásica y recurrente difiere. Los pacientes con la forma monofásica pueden tener una recuperación completa o parcial, esto a pesar de que el daño neurológico inicial puede ser más intenso que en la presentación recurrente. En la forma recurrente el pronóstico es más ominoso debido a las frecuentes y graves recaídas. La gran mayoría de los pacientes quedan con una amaurosis total, muchas veces bilateral y no recuperan la deambulación, incluso pueden desarrollar una falla ventilatoria durante el compromiso de la médula cervical, lo que determina en estos casos un desenlace fatal. La supervivencia a 5 años es de 90% para la forma monofásica y 68% para la recurrente^(36,39).

Todas las recomendaciones terapéuticas en la NMO representan experiencias anecdóticas de una pequeña serie de casos. La terapia se centra en el tratamiento de los episodios agudos, con corticosteroide intravenoso a las dosis antes pautadas. La plasmaféresis puede ser efectiva en los casos donde se encuentran contraindicado el esteroide o los mismos han fracasado. En cuanto al tratamiento modificador de la enfermedad, algunos trabajos como el de Mandler et al., recomienda un régimen de azatioprina y prepnisona oral con resultados alentadores pero poco consistentes. Otras publicaciones recientes abogan por el uso de anticuerpos monoclonales (rituximab) como opción terapéutica efectiva a largo plazo^(41,42).

CONCLUSIONES

Los síndromes desmielinizantes agudos del SNC corresponden al primer episodio desmielinizante de un grupo heterogéneo de enfermedades. El diagnóstico precoz y tratamiento oportuno permite, en la mayoría de los casos, la recuperación completa a pesar del grave compromiso inicial. Si bien el tratamiento del primer episodio agudo es el mismo en la ADEM, NMO y la MT, hay que perfilar el patrón de la enfermedad subyacente ya que las mismas tienen evolución y tratamiento modificador diferente. El avance en el conocimiento de la neuroinmunología permitirá disponer de terapias específicas más efectivas y así mejorar el pronóstico funcional de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann.Neurol.* 2000;47(6):707-17.
2. Pugliatti M, Rosati G, Carlton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur. J. Neurol.* 2006;Jul;13(7):700-22
3. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, et al. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;Feb 27;68(9):634-42.
4. Montalban X, Tintore M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2010;Feb 2;74(5):427-34.
5. Menge T, Hemmer B, Nessler S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Arch Neurol.* 2005;Nov;62(11):1673-80.
6. Mestre L, Correa F, Docagne F, et al. El sistema cannabinoide en situaciones de neuroinflamación: perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2006; 43 (9): 541-548
7. Nylander A, Haffler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 2012; Apr;122(4):1180-8.
8. Nos C, Sastre Grriga J, Borra C, Rio J, Tintore M, Montalban X, Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attack of multiple sclerosis *Mult Scler* 2004;10(4):413-416.
9. Bek RW, Cleary PA, Anderson NM, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, Buckley EG, Corbett JJ, Kupersmith MI, Miller NR. A randomized, controlled trial of corticosteroid in the treatment of acute optic

- neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1992;326(9):581-588.
10. Andersson PB, Goodkin DE, Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *J. Neurol. Sci.* 2008;160(1):16-20.
 11. Wender M. Acute disseminated encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 2011;231(1-2):92-9.
 12. Sugita Y, Terasaki M, Shigemori M, et al. Acute focal demyelinating disease simulating brain tumours: histopathologic guidelines for an accurate diagnosis. *Neuropathology.* 2001;Mar;21(1):25-31
 13. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain.* 2000; Dec; 123 12:2407-22.
 14. Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis: *Postgrad Med J.* 2003;Jan;79(927):11-7.
 15. Rust RS, Dodson W, Prensley A, et al. Classification and outcome of acute disseminated encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1997;42:491. Tenenbaum SN, Segura M, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Prospective study in 79 pediatric patients. *Neurology* 2000;54(Suppl. 3):A247.
 16. Schwartz S, Mohr A, Knauth M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. A follow-up study of 40 adult patients. *Neurology.* 2001;May 22; 56(10):1313-8.
 17. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttman CR. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology* 2003;60(4):640-6.
 18. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al. Clinical and neuroradiological features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology.* 2001;May 22;56(10):1308-12.
 19. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology.* 2005;Dec 27;65(12):1919-23.
 20. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. The Transverse Myelitis Consortium Working Group. *Neurology.* 2002; Aug 27;59(4):499-505.

21. Kerr DA, Ayetey H. Immunopathogenesis of acute transverse myelitis. *Curr Opin Neurol*. 2002;Jun;15(3):339-47.
22. Krishnan C, Kaplin AI, Deshpande DM, Pardo CA, Kerr DA. Transverse Myelitis: pathogenesis, diagnosis and treatment.. *Front Biosci*. 2004;May 1;9:1483-99.
23. Ramsaransing GSM, De Keyser J. Benign course in multiple sclerosis: a review. *Acta Neurol Scand*. 2006; Jun;113(6):359-69.
24. Berman M, Feldman S, Alter M, Zilber N, Kahana E. Acute transverse myelitis: Incidence and etiologic considerations. *Neurology*. 1981;Aug;31(8):966-71.
25. Aillievi A, Tangari N, Ferro H, Camera A. Transverse myelitis and systemic lupus erythematosus. A case report. *Medicina (B Aires)* 1991;51(4):351-354.
26. Mok CC, Lau CS, Chan YET, Wong RWS. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment, and outcome. *J Rheumatol* 1998;Mar;25(3):467-73.
27. Rio J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011;Jun;24(3):230-7.
28. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002;Jun;15(3):239-45.
29. Werring DJ, Brassat D, Droogan AG, et al. The pathogenesis of lesions and normal-appearing white matter changes in multiple sclerosis. A serial diffusion MRI study. *Brain*. 2000;Aug;123 (Pt 8):1667-76.
30. Caramia F, Pantano P, Di Legge S, et al. A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patients with early multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging* 2002;Jun; 20(5):383-388.
31. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis *N Engl J Med*. 1998;Jan 29;338(5):278-85.
32. Alarcón T. Neuromielitis óptica un caso de revisión y literatura. Disponible;<http://hospitalalcivar.com/uploads/pdf/NeuromielitisOptica.pdf> . (Consultado enero 20.2014)

33. Chiquete E.; Navarro-Bonnet J.; Ayala-Armas, Meléndez A.; Rodríguez-Tapia D. 2010. Neuromielitis óptica: actualización clínica. Revista Neurología 2011;51 (5): 289-294.
34. Wingerchuk DM.; Hogancamp W.; Pitter C. O'Brien y Brian C. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology. 1999;Sep 22;53(5):1107-14.
35. Weinshenker B. Western vs Optic Spinal MS. Two diseases, one treatment? Rev Neurol 2005;February;64(4):594-595.
36. Filippi M, Rocca MA, Momiola L, et al. MRI and magnetization transfer imaging changes in the brain and cervical cord of patients with Devic' neuromyelitis optica. Neurology. 1999;Nov 10;53(8):1705-10.
37. Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain.. Nat Rev Neurosci. 2003;Dec;4(12):991-1001.
38. Julien Ratelade, Jeffrey L. Bennett and A. S. Verkman, Evidence against Cellular Internalization in Vivo of NMO-IgG, Aquaporin-4, and Excitatory Amino Acid Transporter 2 in Neuromyelitis Optica. J Biol Chem. 2011;Dec 30;286(52):45156-64.
39. Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, Candeloro E, Tavazzi E, Piccolo G, et al. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis: Differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. Mult Scler. 2004;Feb;10(1):2-4.
40. Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating optic-neuromyelitis and optic neuritis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;Aug 14(8):CD001430.
41. Cree Ba, Lamb S, Morgan K,. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. neurology. 2005;64(7):1270-2.

Recibido: 20 de junio de 2018

Aceptado: 17 de septiembre de 2018

Ángel Miguel Santos Martínez. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.
Calle 216 esq. 11. Playa. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: investigaciones@cimeq.sld.cu