

## Espectro de neuromielitis óptica: descripción de una cohorte según los criterios diagnósticos de 2015

Reinaldo Uribe-San Martín, Ethel Ciampi, Antonia Galilea, Patricio Sandoval, Héctor Miranda, Patricio Mellado, Juan Pablo Cruz, Isidro Huete, Claudia Cárcamo

**Introducción.** Los nuevos criterios diagnósticos de 2015 del espectro de neuromielitis óptica (NMO) están comenzando a utilizarse en diferentes poblaciones en el mundo.

**Objetivo.** Describir las características clinicoradiológicas y pronósticas de pacientes diagnosticados de NMO con los criterios de 2015.

**Pacientes y métodos.** Analizamos retrospectivamente 36 pacientes diagnosticados de NMO con los actuales criterios. Se generaron cuatro grupos según la serología de antiacuaporina 4 (positivos, negativos, desconocidos y negativos más desconocidos agrupados). Se compararon sus características clinicoradiológicas y se evaluaron posibles variables pronósticas de discapacidad.

**Resultados.** Encontramos siete pacientes seropositivos, 12 negativos y 17 desconocidos. La edad de inicio fue de  $36 \pm 16$  años, con mayor proporción de mujeres (4 a 1). La duración de la enfermedad fue de  $7,4 \pm 7,6$  años. Los síntomas iniciales más frecuentes fueron mielitis (61%), neuritis óptica (33%) y síndrome del área postrema (11%). La lesión más frecuente en la resonancia magnética fue la mielitis longitudinalmente extensa (75%). Todos los pacientes recibieron tratamiento agudo, y el preventivo se utilizó en el 81%; la azatioprina y el rituximab fueron los que más se usaron. La mediana de la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) fue de 2 al final del seguimiento. No hubo diferencias significativas en las variables clinicoradiológicas entre los distintos grupos de pacientes. La edad de inicio fue pronóstica y presenta correlación directa con la EDSS. El inicio antes de los 30 años fue protector y, después de los 50 años, un factor de riesgo para mayor discapacidad.

**Conclusiones.** Los actuales criterios permiten describir diferentes cohortes. La edad de inicio parece ser un factor pronóstico para desarrollar discapacidad.

**Palabras clave.** Anticuerpos antiacuaporina 4. Criterios diagnósticos. Enfermedad de Devic. Mielitis. Neuritis óptica. Neuromielitis óptica.

### Introducción

El diagnóstico de neuromielitis óptica (NMO), inicialmente basado en las descripciones de Eugène Devic –quien apreció la aparición de neuritis óptica y mielitis transversa, ambas de presentación temporalmente cercana, siendo la primera generalmente bilateral y la segunda de manera habitual longitudinalmente extensa–, se consideró históricamente como una variante poco frecuente y agresiva de la esclerosis múltiple, la que se distinguía por intensos brotes que llevaban rápidamente a la discapacidad [1,2].

Actualmente la NMO ha sido unificada como un espectro de trastornos de etiología autoinmune, producida por autoanticuerpos patógenos específicos contra los canales de acuaporina 4 (AQP4) presentes en los procesos podocitarios de los astrocitos [3,4]. El descubrimiento de estos anticuerpos marcó lo que serían los criterios diagnósticos en 2006

[5]. Sin embargo, después de su mayor utilización clínica, se comenzó a reconocer en pacientes seropositivos una afectación más allá de los nervios ópticos y la médula espinal, con afectación del área postrema, el troncoencéfalo, el diencéfalo o la aparición de lesiones supratentoriales extensas y subependimarias, lo que podía desarrollar frecuentemente una NMO ‘típica’ en el medio a largo plazo [6,7].

La explosiva descripción de estas nuevas formas de presentación clinicoradiológicas, asociada a las mejoras en las técnicas para la detección de los autoanticuerpos, hizo necesario revisar los criterios previamente publicados e incorporarlos en la revisión de 2015 por el International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis bajo el término ‘espectro de NMO’ [8]. La utilización internacional de estos nuevos criterios comienza ahora, con lo cual se irá conociendo su importancia en la práctica clínica habitual [9]. En el siguiente artículo presentaremos una cohorte retrospectiva de pacientes con espectro

Servicio de Neurología; Complejo Asistencial Hospital Sotero del Río (R. Uribe-San Martín, E. Ciampi). Departamento de Neurología (R. Uribe-San Martín, E. Ciampi, A. Galilea, P. Sandoval, H. Miranda, P. Mellado, C. Cárcamo); Departamento de Radiología (J.P. Cruz, I. Huete); Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

#### Correspondencia:

Dr. Reinaldo Uribe San Martín. Departamento de Neurología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta, 350, 2.º. Laboratorio de Neurología. Santiago, Chile.

#### E-mail:

reinaldouribegmail.com

Aceptado tras revisión externa: 19.04.17.

#### Cómo citar este artículo:

Uribe-San Martín R, Ciampi E, Galilea A, Sandoval P, Miranda H, Mellado P, et al. Espectro de neuromielitis óptica: descripción de una cohorte según los criterios diagnósticos de 2015. *Rev Neurol* 2017; 65: 193-202.

© 2017 Revista de Neurología

de NMO diagnosticados con los criterios de 2015 y describiremos sus características clínicas, estudio imaginológico y diferencial, tratamientos utilizados y estado funcional. Estas características se compararán según la serología para anticuerpos anti-AQP4, analizando además qué variables pueden ser pronósticas en la funcionalidad de los pacientes.

## Pacientes y métodos

Se analizaron los datos ingresados retrospectivamente en una base de datos diseñada para pacientes con espectro de NMO controlados en el Servicio de Neurología de la Pontificia Universidad Católica de Chile desde enero de 2008 a diciembre de 2016. El consentimiento informado, aprobado por el comité de ética local, se obtuvo de los pacientes o de sus cuidadores durante alguna de sus hospitalizaciones. El diagnóstico de espectro de NMO se realizó según los actuales criterios de 2015 [8]. El estudio de autoanticuerpos anti-AQP4 se hizo con la técnica de *cell-based assay* con suero en la Clínica Mayo (18 pacientes) o en el Hospital Universitario de Oxford (un paciente). Se incluyeron en el análisis las variables de sexo, edad en el último seguimiento, edad en el inicio (de los síntomas), edad en el diagnóstico y síntomas de la primera manifestación, divididos en presentación monofocal o multifocal de los siguientes grupos clínicos característicos: neuritis óptica, mielitis aguda, síndrome del área postrema, síndrome del troncoencefalo, síndrome diencefálico y afectación cerebral. Se constató la presencia de comorbilidades inmunológicas. Se registraron los hallazgos de la resonancia magnética (RM) de 1,5 T con la que se realizó el diagnóstico de espectro de NMO (RM diagnóstica). En el encéfalo se utilizaron secuencias en T<sub>2</sub>/FLAIR, y en T<sub>1</sub> sin y con gadolinio axial/sagital. En la RM de la médula espinal se usaron secuencias en T<sub>2</sub>/STIR, y en T<sub>1</sub> sin y con gadolinio axial/sagital. En algunos pacientes ( $n = 5$ ) se contó con una RM de la órbita con saturación grasa. Se clasificaron los hallazgos según las ubicaciones típicas descritas en los criterios diagnósticos [8]: lesiones de nervios ópticos, lesiones del área postrema del bulbo dorsal, lesiones troncoencefálicas periependimarias del IV ventrículo, lesiones diencefálicas (talámicas, hipotálamicas y periependimarias del III ventrículo), lesiones profundas y subcorticales confluentes de la sustancia blanca, lesiones del cuerpo caloso, lesiones de los tractos corticoespinales, lesiones cerebrales periependimarias extensas captantes de gadolinio y mielitis aguda longitudinalmente extensa. En el estudio del líquido

cefalorraquídeo se analizó: proteinorraquia, recuento leucocitario, aumento de la síntesis intratecal de inmunoglobulina y presencia de bandas oligoclonales. Se registraron los exámenes inmunológicos e infecciosos para el descarte de otras patologías y se analizó la presencia de anticuerpos antinucleares. Se constataron todos los tratamientos utilizados durante los brotes (tratamiento agudo) y los implementados de forma crónica o preventiva (tratamiento preventivo). Se registró si los pacientes iniciaron tratamiento preventivo después de la primera manifestación, aunque no tuviesen el diagnóstico definitivo de espectro de NMO. Se estableció el número total de brotes que ha presentado cada paciente, así como el tiempo hasta la aparición de una primera recurrencia. Se calculó la duración de la enfermedad (edad en el último seguimiento – edad de inicio) y, con el número total de brotes, se calculó la tasa anualizada de brotes (TAB). El estado funcional actual se registró basado en la última evaluación neurológica utilizando la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) [10,11]. Los resultados se expresaron en media  $\pm$  desviación estándar, mediana acompañada por el rango y porcentaje.

El análisis estadístico se realizó comparando primero tres grupos a partir de la serología obtenida: positivos, negativos y desconocidos; para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis y luego, corrección de Bonferroni para la comparación de las diferentes combinaciones de dos grupos. Además, se compararon los resultados de la cohorte dividiéndolos en dos grupos: positivos y negativos + desconocidos (división utilizada por los criterios de 2015), utilizando el test *U* de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se analizaron con chi al cuadrado para la comparación de tres grupos (positivos, negativos y desconocidos) y el test de Fisher para comparar entre dos grupos (positivos frente a negativos + desconocidos).

El estudio de las variables pronósticas se realizó mediante correlaciones bivariadas y después parciales, corregidas para la duración de enfermedad y la TAB, entre las variables cuantitativas y la EDSS aplicando el test no paramétrico de Spearman. Después, se estableció como variable dependiente la EDSS dicotomizada en  $\leq 3$  y  $> 3$ . Se realizó un análisis con regresión logística binaria para las variables cualitativas y con las cuantitativas dicotomizadas por su mediana, y se generaron las *odds ratios* (OR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Las diferencias se consideraron significativas con un valor  $p < 0,05$ . Se utilizó para el análisis estadístico el programa SPSS v. 21, y el programa Graph-Pad 5, para la generación de los gráficos.

## Resultados

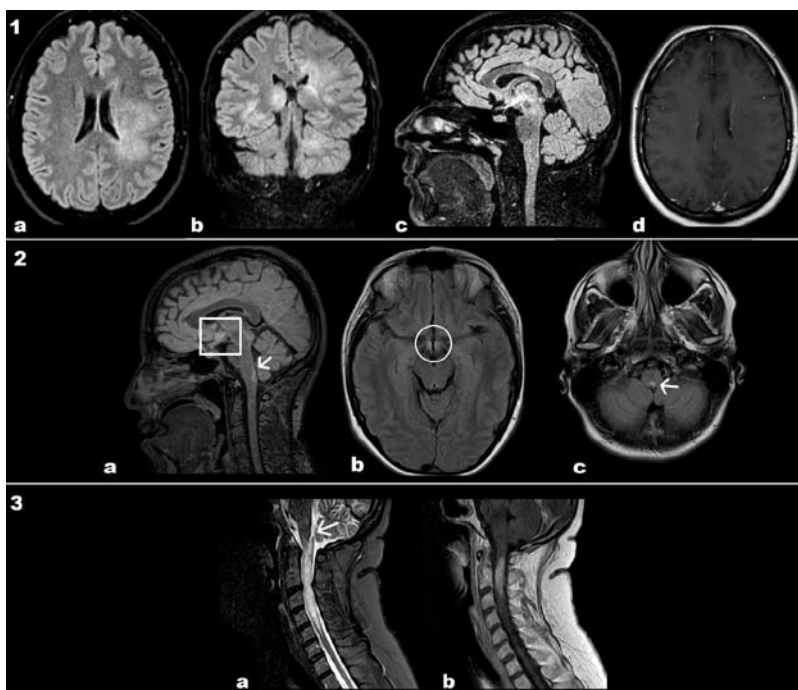
### Características clínicas

Se encontraron 36 pacientes, de etnia principalmente blanca y mestiza, con ausencia de etnia afroamericana o asiática [12], que cumplían con los criterios diagnósticos de espectro de NMO de 2015 [8]. La presencia de anticuerpos anti-AQP4 se estudió en 19 pacientes, y siete resultaron positivos. No se realizó estudio de anticuerpos en 17 pacientes que se consideraron con estado serológico desconocido. Analizando el total de pacientes, la mayoría fueron mujeres (81%; proporción, 4 a 1), la media de edad en el último seguimiento fue de  $44 \pm 16,2$  años. La primera manifestación (edad de inicio) ocurrió a los  $36,6 \pm 16,9$  años. La edad de diagnóstico fue a los 40 años  $\pm 16,4$  años. Los síntomas del primer evento fueron predominantemente monofocales (89%), y el más frecuente fue la mielitis aguda (61%), descrita como transversa, longitudinalmente extensa y frecuentemente tumefacta. Luego, la neuritis óptica (33%), con afectación generalmente bilateral y del quiasma óptico. Le sigue el síndrome del área postrema (11%), caracterizado por singulto pertinaz, náuseas y vómitos. Menos frecuentes fueron las manifestaciones del tronco encefálico o la afectación cerebral (con el 8 y el 3% cada uno). No tuvimos casos de narcolepsia ni manifestaciones diencefálicas como síntomas iniciales, aunque algunos pacientes los desarrollaron en brotes sucesivos. La comorbilidad inmunológica se apreció en el 19% de los pacientes, y se encontraron los diagnósticos de tiroiditis crónica, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y enfermedad indeterminada del tejido conectivo. No encontramos diferencias al comparar estas variables clínicas según los grupos serológicos (Tabla I).

### Estudios diagnósticos

Todos los pacientes contaban con una RM del encéfalo y la médula espinal total sin y con gadolinio en el momento de realizar el diagnóstico de espectro de NMO. Se dividieron los hallazgos según las ubicaciones típicas descritas en los criterios diagnósticos de 2015. Algunos ejemplos característicos de las RM de nuestra cohorte se muestran en la figura 1. La alteración más frecuente fue la mielitis longitudinalmente extensa (75%), seguida de las lesiones troncoencefálicas periependimarias del IV ventrículo (31%), de las lesiones profundas y subcorticales confluentes de la sustancia blanca (22%), las lesiones diencefálicas (17%) y las cerebrales periependima-

**Figura 1.** Lesiones en resonancia magnética (RM) del encéfalo y la médula espinal en el momento de realizar el diagnóstico de espectro de neuromielitis óptica. Arriba (1): las imágenes de la RM del encéfalo con secuencias en T<sub>2</sub> FLAIR axial (a), coronal (b) y sagital (c) demuestran múltiples lesiones hiperintensas mal definidas en la sustancia blanca subcortical y periventricular bilateral supra e infratentorial, más confluentes a la izquierda, que afectan a la interfase callososeptal y el tálamo medial derecho; la secuencia ponderada en T<sub>1</sub> con uso de contraste (d) no muestra realce de estas lesiones. Centro (2): las imágenes de RM con secuencia en T<sub>2</sub>-FLAIR sagital (a) y axial (b, c) demuestran una lesión hiperintensa en el bulbo raquídeo con afectación del óbex (flecha) y de la eminencia mediana del hipotálamo (cuadrado), con extensión al quiasma óptico (circunferencia). Abajo (3): las imágenes de las RM sagitales de la médula con secuencias ponderadas en T<sub>2</sub> (a) y T<sub>1</sub> con gadolinio (b) demuestran una mielitis longitudinalmente extensa con expansión medular y extensión cefálica hasta el bulbo raquídeo o signo del óbex (flecha).



rias extensas captantes de gadolinio (17%). Menos frecuentes fueron las lesiones del área postrema del bulbo dorsal (14%), de los nervios ópticos (11%), del cuerpo calloso (8%) y del tracto corticoespinal (3%).

Se realizó estudio del líquido cefalorraquídeo en el 75% de los casos. Se encontraron medias de proteinorraquia de  $45,2 \pm 28,8$  mg/dL y de pleocitosis de  $59,5 \pm 145,8$  células/mm<sup>3</sup>. Se encontró una elevación de la síntesis intratecal de inmunoglobulinas y presencia de bandas oligoclonales en el 16% y 15% de los casos, respectivamente.

Los anticuerpos antinucleares fueron positivos en seis pacientes (29%); se asociaron a lupus eritematoso sistémico ( $n = 2$ ), enfermedad indiferenciada del tejido conectivo ( $n = 1$ ) y tiroiditis autoinmune ( $n = 1$ ), mientras que los otros dos pacientes no han desarrollado otra enfermedad autoinmune durante el seguimiento.

**Tabla I.** Características clínicas de los pacientes con espectro de neuromielitis óptica.

	Ac. anti-AQP4 (+) (n = 7)	Ac. anti-AQP4 (-) (n = 12)	Ac. anti-AQP4 (?) (n = 17)	Ac. anti-AQP4 (- y ?) (n = 29)	Total (n = 36)	p <sup>a</sup>	
Sexo	Mujeres	7	8	14	22	29 (81%)	0,20
	Hombres	0	4	3	7	7 (19%)	0,30
Edad en el último seguimiento (años)	Media: 47,4 DE: 15,9 Rango: 19-60	Media: 38,2 DE: 10,5 Rango: 20-54	Media: 46,7 DE: 19,0 Rango: 26-90	Media: 43,1 DE: 16,4 Rango: 20-90	Media: 44,0 DE: 16,2 Rango: 19-90	0,40 / 0,29	
Edad al inicio (años)	Media: 37,3 DE: 14,9 Rango: 14-59	Media: 31,4 DE: 10,3 Rango: 18-48	Media: 39,9 DE: 20,9 Rango: 19-86	Media: 36,4 DE: 17,6 Rango: 18-86	Media: 36,6 DE: 16,9 Rango: 14-86	0,58 / 0,61	
Edad en el diagnóstico (años)	Media: 44,3 DE: 16,3 Rango: 16-59	Media: 33,9 DE: 8,9 Rango: 19-48	Media: 42,6 DE: 19,9 Rango: 21-86	Media: 39,0 DE: 16,6 Rango: 19-86	Media: 40,0 DE: 16,4 Rango: 16-86	0,38 / 0,29	
Síntomas de la primera manifestación	Neuritis óptica	0	25% (3)	53% (9)	41% (12)	33% (12)	0,07 / 0,16
	Mielitis aguda	71% (5)	75% (9)	47% (8)	59% (17)	61% (22)	0,17 / 0,41
	Síndrome del área postrema	29% (2)	0	12% (2)	7% (2)	11% (4)	0,11 / 0,12
	Síndrome del tronco	0	8% (1)	12% (2)	10% (3)	8% (3)	0,72 / 1,00
	Narcolepsia o afectación diencefálica	0	0	0	0	0	- / -
	Afectación cerebral	0	8% (1)	0	3% (1)	3% (1)	0,36 / 1,00
Síntomas	Monofocales	100% (7)	83% (10)	88% (15)	86% (25)	89% (32)	0,53
	Multifocales	0%	17% (2)	12% (2)	14% (4)	11% (4)	0,57
Comorbilidad inmunológica	14% (1)	17% (2)	24% (4)	21% (6)	19% (7)		
Tiroiditis autoinmune	1	1	1	2	3		
Psoriasis	-	1	-	1	1	0,84 / 1,00	
Lupus eritematoso sistémico	-	-	2	2	2		
EITC	-	-	1	1	1		

(+): positivo; (-): negativo; (?): desconocido; Ac. anti-AQP4: anticuerpos antiacuaporina 4; DE: desviación estándar; EITC: enfermedad indeterminada del tejido conectivo. <sup>a</sup>El primer valor *p* señala la comparación entre los grupos positivo, negativo y desconocido (para las variables cuantitativas se utilizó el test de Kruskal-Wallis y para las variables cualitativas se utilizó  $\chi^2$ ); el segundo valor *p* corresponde a la comparación de los grupos positivo y la agrupación de negativos y desconocidos (para las variables cuantitativas se utilizó el test *U* de Mann-Whitney y para las variables cualitativas, el test de Fisher). Además, después del test de Kruskal-Wallis se realizó el posttest de Bonferroni para la comparación de las diferentes combinaciones de dos grupos sin encontrar diferencias significativas (valor *p* no mostrado en la tabla).

No encontramos diferencias en los diversos estudios presentados al comparar entre los grupos determinados por serología (Tabla II).

### Tratamiento, seguimiento y estado funcional

Todos los pacientes fueron tratados en agudo durante los brotes con bolos de metilprednisolona de 1 g/día durante 3-5 días consecutivos. Además, en 26 pacientes se continuó con prednisona oral (dosis

de 0,5-1 mg/kg/día) en dosis descendente. El 28% de los pacientes requirió recambio plasmático de una volemia al día durante 5-7 días consecutivos o en días alternos según la tolerancia hemodinámica. Sólo un paciente recibió inmunoglobulinas endovenosas después del recambio plástico en dosis de 0,4 g/kg/día durante cinco días.

El tratamiento preventivo se implementó en el 81% de casos y se inició tras la primera manifestación en 12 pacientes debido a la gravedad del brote,

**Tabla II.** Estudios diagnósticos de los pacientes con espectro de neuromielitis óptica.

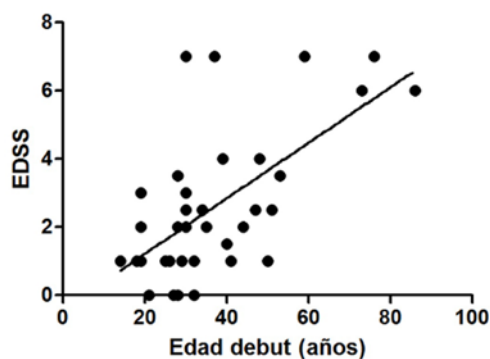
	Ac. anti-AQP4 (+) (n = 7)	Ac. anti-AQP4 (-) (n = 12)	Ac. anti-AQP4 (?) (n = 17)	Ac. anti-AQP4 (- y ?) (n = 29)	Total (n = 36)	p <sup>a</sup>
Lesiones de los nervios ópticos	0	17% (2)	12% (2)	14% (4)	11% (4)	0,65 / 1,00
Lesiones del área postrema del bulbo dorsal	29% (2)	8% (1)	12% (2)	10% (3)	14% (5)	0,16 / 0,12
Lesiones troncoencefálicas periependimarias del IV ventrículo	0	33% (4)	41% (7)	38% (11)	31% (11)	0,38 / 0,34
Lesiones diencefálicas	14% (1)	17% (2)	18% (3)	17% (5)	17% (6)	0,95 / 0,57
Lesiones profundas y subcorticales confluentes	0	33% (4)	24% (4)	28% (8)	22% (8)	0,39 / 0,58
Lesiones en el cuerpo calloso	0	8% (1)	12% (2)	10% (3)	8% (3)	0,78 / 1,00
Lesiones del tracto corticoespinal	0	0	6% (1)	4% (1)	3% (1)	0,64 / 1,00
Lesiones cerebrales periependimarias extensas y captantes	0	17% (2)	24% (4)	21% (6)	17% (6)	0,59 / 1,00
Mielitis longitudinalmente extensa	86% (6)	67% (8)	77% (13)	72% (21)	75% (27)	0,17 / 0,08
Líquido cefalorraquídeo	71% (5)	92% (11)	65% (11)	76% (22)	75% (27)	0,25 / 1,00
Proteínas (mg/dL)	Media: 39,5 Mediana: 27,0 DE: 28,5 Rango: 22-82	Media: 35,7 Mediana: 36,5 DE: 9,7 Rango: 19-46	Media: 53,1 Mediana: 43,5 DE: 35,8 Rango: 20-137	Media: 46,6 Mediana: 39,5 DE: 29,6 Rango: 19-137	Media: 45,2 Mediana: 36,0 DE: 28,8 Rango: 19-137	0,51 / 0,39
Leucocitos (células/mm <sup>3</sup> )	Media: 18,8 Mediana: 2,5 DE: 34,3 Rango: 0-70	Media: 9,0 Mediana: 5,0 DE: 14,3 Rango: 0-40	Media: 111,2 Mediana: 8,0 DE: 202,5 Rango: 0-555	Media: 69,1 Mediana: 8,0 DE: 160,8 Rango: 0-555	Media: 59,5 Mediana: 5,0 DE: 145,8 Rango: 0-555	0,39 / 0,46
Síntesis de inmunoglobulina intratecal elevada	0% (0/4)	17% (1/6)	25% (2/9)	20% (3/15)	16% (3/19)	0,60 / 1,00
Bandas oligoclonales	0% (0/5)	9% (1/11)	27% (3/11)	18% (4/22)	15% (4/27)	0,29 / 0,56
Anticuerpos antinucleares positivos	0% (0/4)	29% (2/7)	38% (5/13)	35% (7/20)	29% (6/23)	0,33 / 0,28

(+): positivo; (-): negativo; (?): desconocido; Ac. anti-AQP4: anticuerpos antiacuaporina 4; DE: desviación estándar. <sup>a</sup> El primer valor *p* señala la comparación entre los grupos positivo, negativo y desconocido (para las variables cuantitativas se utilizó el test de Kruskal-Wallis y para las variables cualitativas se utilizó  $\chi^2$ ); el segundo valor *p* corresponde a la comparación de los grupos positivo y la agrupación de negativos y desconocidos (para las variables cuantitativas se utilizó el test *U* de Mann-Whitney, y para las variables cualitativas, el test de Fisher). Además, después del test de Kruskal-Wallis se realizó el posttest de Bonferroni para la comparación de las diferentes combinaciones de dos grupos sin encontrar diferencias significativas (valor *p* no mostrado en la tabla).

sin cumplir necesariamente con los criterios diagnósticos de espectro de NMO en ese momento. Se utilizó azatioprina en 25 pacientes (2 mg/kg/día), micofenolato en cuatro (1.500-2.000 mg/día), ciclofosfamida en cuatro (500-1.000 mg en bolos mensuales hasta durante seis meses) e hidroxicloroquina en tres (150-200 mg/día). Se utilizó rituximab en 17 pacientes, en 11 como inductor (infusión de dos dosis de 1 g separadas durante dos semanas) y en seis como tratamiento crónico con infusiones de 1 g cada 6-8 meses según el recuento de linfocitos CD19.

Encontramos distintos esquemas terapéuticos prescritos como tratamiento preventivo. Se utilizó sólo un tratamiento preventivo en 12 pacientes: nueve recibieron azatioprina; uno, micofenolato; y dos, rituximab de forma crónica. Diecisiete pacientes necesitaron más de un tratamiento preventivo, el cual se dividió entre los que no requirieron rituximab (dos pacientes) y los que sí. Nueve pacientes utilizaron rituximab como inductor, seguido del uso de azatioprina, y dos pacientes recibieron rituximab como inducción después del fallo o intole-

**Figura 2.** Correlación entre la edad de inicio y el riesgo de discapacidad –Expanded Disability Status Scale (EDSS)– del último seguimiento. Correlación bivariada,  $R^2: 0,57$ ;  $p < 0,0001$ . Correlación parcial controlada para la tasa anualizada de brotes y la duración de la enfermedad,  $R_{\text{hop}}: 0,68$ ;  $p < 0,0001$ .



rancia a un primer tratamiento preventivo, seguido del uso de azatioprina de mantenimiento. Un último esquema descrito en cuatro pacientes fue el uso de más de un tratamiento preventivo, seguido de rituximab como tratamiento crónico.

No encontramos diferencias significativas en la TAB para pacientes tratados con inducción con rituximab respecto a los que se utilizó de forma crónica (TAB con inducción,  $0,40 \pm 0,33$ , frente a crónica,  $0,28 \pm 0,31$ ;  $p = 0,40$ ).

La media de la duración de la enfermedad desde la primera manifestación hasta el momento del análisis fue de  $7,4 \pm 7,6$  años. Durante este período, los pacientes han presentado  $1,9 \pm 1,8$  brotes. El tiempo desde la primera manifestación a la primera recurrencia tuvo una media de  $1,6 \pm 2,3$  años. El cálculo de la TAB de la cohorte completa fue  $0,34 \pm 0,53$ .

El estado funcional registrado en el último seguimiento, medido a través de la EDSS, tuvo una mediana de 2 (rango: 0-7).

No se encontraron diferencias al comparar los diversos tratamientos, tiempo de enfermedad, recurrencias, TAB y estado funcional entre los grupos determinados por serología (Tabla III).

### Variables pronósticas funcionales

Encontramos que la edad de inicio del espectro de NMO tienen una correlación directa y estadísticamente significativa con las puntuaciones de la EDSS ( $R^2: 0,57$  con  $p < 0,0001$  para la correlación bivariada; y  $R_{\text{hop}}: 0,68$  con  $p < 0,0001$  con correlación par-

cial controlada para la TAB y la duración de la enfermedad) (Fig. 2). Después de dicotomizar la edad de inicio de las manifestaciones por su mediana (30 años), se encontró que una edad menor o igual corresponde a una variable protectora para el desarrollo de discapacidad clínicamente relevante, que se definió como una puntuación en la EDSS  $> 3$  (OR: 0,16; IC 95%: 0,03-0,89;  $p = 0,04$ , y controlada para la TAB y la duración de la enfermedad, OR: 0,12; IC 95%: 0,02-0,84;  $p = 0,03$ ). Al dividir el grupo de pacientes con edad mayor de 30 en partes iguales, se observó que presentar una edad de inicio  $\geq 50$  años corresponde a una variable de riesgo en el desarrollo de discapacidad con una puntuación en la EDSS  $> 3$  (OR: 12; IC 95%: 1,8-80;  $p = 0,01$ , y controlada para la TAB y la duración de enfermedad, OR: 45,8; IC 95%: 3-707;  $p = 0,006$ ) (Fig. 2).

Los pacientes que requirieron recambio plasmático en la fase aguda presentaron peores puntuaciones en la EDSS en el último seguimiento; la mediana de la EDSS sin recambio plasmático frente a con recambio plasmático fue 1 frente a 3,5 ( $p = 0,004$ ). Lo mismo sucedió con el riesgo para presentar discapacidad clínicamente significativa (OR: 8,3; IC 95%: 1,6-43;  $p = 0,01$ ). Requerir rituximab como tratamiento preventivo también se asoció a mayor discapacidad, con una mediana de la EDSS sin uso de rituximab frente a con uso de rituximab de 1,5 frente a 3 ( $p = 0,03$ ), y el riesgo de discapacidad clínicamente significativa presentó una OR de 7,6 (IC 95%: 1,3-43;  $p = 0,02$ ).

No encontramos correlaciones ni variaciones en la EDSS del último seguimiento al comparar las variables de sexo, síntomas de la primera manifestación o presentación mono/multifocal, comorbilidad inmunológica, ubicación de lesiones por RM diagnóstica, serología para anti-AQP4, estudio del líquido cefalorraquídeo, presencia de anticuerpos anti-nucleares, uso de tratamiento preventivo en forma precoz, número de brotes, tiempo hasta la primera recurrencia, duración de la enfermedad ni TAB.

### Discusión

Este estudio es la primera descripción en Chile de pacientes con espectro de NMO diagnosticados uniformemente con los actuales criterios de 2015 y provee una serie de observaciones que se han comparado con otras cohortes internacionales:

- Nuestros pacientes presentan manifestaciones clínicas similares a otras poblaciones estudiadas, aunque con mejor estado funcional en su último seguimiento.

**Tabla III.** Tratamiento y seguimiento de pacientes con espectro de neuromielitis óptica.

	Ac. anti-AQP4 (+) (n = 7)	Ac. anti-AQP4 (-) (n = 12)	Ac. anti-AQP4 (?) (n = 17)	Ac. anti-AQP4 (- y ?) (n = 29)	Total (n = 36)	p <sup>a</sup>	
Tratamiento agudo	Bolos de metilprednisolona	100% (7)	100% (12)	100% (17)	100% (29)	100% (36)	0,98 / 1,00
	Inmunoglobulina intravenosa	0	0	6% (1)	4% (1)	3% (1)	0,56 / 1,00
	Recambio plasmático	29% (2)	33% (4)	24% (4)	28% (8)	28% (10)	0,88 / 1,00
	71% (5)	75% (9)	88% (15)	83% (24)	81% (29)	0,54 / 0,60	
Tratamiento preventivo	Azatioprina	71% (5)	75% (9)	65% (11)	69% (20)	69% (25)	0,68 / 0,75
	Micofenolato	14% (1)	8% (1)	12% (2)	10% (3)	11% (4)	0,98 / 1,00
	Hidroxicloroquina	0	0	18% (3)	10% (3)	8% (3)	0,17 / 1,00
	Ciclofosfamida	14% (1)	0	18% (3)	10% (3)	11% (4)	0,36 / 1,00
	Rituximab	71% (5)	50% (6)	35% (6)	41% (12)	47% (17)	0,48 / 0,49
Tratamiento preventivo precoz (tras el primer brote)	14% (1)	25% (3)	47% (8)	38% (11)	33% (12)	0,15 / 0,38	
Duración de la enfermedad (años)	Media: 10,1 DE: 10,4 Rango: 1-29	Media: 6,8 DE: 6,6 Rango: 1-23	Media: 6,7 DE: 7,2 Rango: 1-31	Media: 6,7 DE: 6,8 Rango: 0-31	Media: 7,4 DE: 7,6 Rango: 1-31	0,84 / 0,58	
Número de brotes	Media: 2,1 DE: 2,6 Rango: 0-7	Media: 1,6 DE: 1,7 Rango: 0-5	Media: 1,9 DE: 1,6 Rango: 0-6	Media: 1,8 DE: 1,6 Rango: 0-6	Media: 1,9 DE: 1,8 Rango: 0-7	0,77 / 1,00	
Tiempo a la primera recurrencia (años)	Media: 2,2 DE: 2,2 Rango: 0,5-6	Media: 1,2 DE: 2,4 Rango: 0,2-7	Media: 1,7 DE: 2,4 Rango: 0,1-9	Media: 1,8 DE: 1,6 Rango: 0,1-9	Media: 1,6 DE: 2,3 Rango: 0,1-9	0,10 / 0,12	
Tasa anualizada de brotes	Media: 0,21 DE: 0,28 Rango: 0-0,8	Media: 0,18 DE: 0,23 Rango: 0-0,8	Media: 0,50 DE: 0,71 Rango: 0-3	Media: 0,37 DE: 0,58 Rango: 0-3	Media: 0,34 DE: 0,53 Rango: 0-3	0,22 / 0,58	
Estado funcional en el último seguimiento (Expanded Disability Status Scale)	Media: 3,3 Mediana: 2,0 DE: 2,8 Rango: 1-7	Media: 2,3 Mediana: 1,8 DE: 1,9 Rango: 0-7	Media: 2,5 Mediana: 2,0 DE: 2,1 Rango: 0-7	Media: 2,4 Mediana: 2,0 DE: 2,0 Rango: 0-7	Media: 2,6 Mediana: 2,0 DE: 2,2 Rango: 0-7	0,80 / 0,56	

(+): positivo; (-): negativo; (?): desconocido; Ac. anti-AQP4: anticuerpos antiacuaporina 4; DE: desviación estándar. <sup>a</sup>El primer valor *p* señala la comparación entre los grupos positivo, negativo y desconocido (para las variables cuantitativas se utilizó el test de Kruskal-Wallis y para las variables cualitativas se utilizó  $\chi^2$ ); el segundo valor *p* corresponde a la comparación de los grupos positivo y la agrupación de negativos y desconocidos (para las variables cuantitativas se utilizó el test *U* de Mann-Whitney, y para las variables cualitativas, el test de Fisher). Además, después del test de Kruskal-Wallis se realizó el posttest de Bonferroni para la comparación de las diferentes combinaciones de dos grupos sin encontrar diferencias significativas (valor *p* no mostrado en la tabla).

- La seropositividad para anticuerpos anti-AQP4 es menor que la comunicada.
- No encontramos diferencias en variables clínicas, estudios realizados, tratamientos implementados o estado funcional al comparar entre grupos con distinta serología para anti-AQP4.
- Al analizar posibles variables pronósticas en la funcionalidad de los pacientes, encontramos correlación directa con la edad de inicio y mayor

discapacidad; además de peores escalas funcionales en los pacientes que requirieron recambio plasmático y uso de rituximab.

### Características clínicas y de imagen, estudios complementarios y criterios diagnósticos

Nuestros hallazgos demográficos son similares a descripciones previas, como la proporción mayor de

mujeres con rango descrito de 3-9 a 1 [13,14], que fue de 4 a 1 en nuestra cohorte. La edad de inicio de síntomas varía desde la infancia a la senectud, con una media de 39 años [13,14], similar a la de nuestra cohorte, que fue de 36,6 + 16,9 años.

Se prefiere para la detección de los anticuerpos anti-AQP4 técnicas de *cell-based assay* en el suero, como la utilizada en el presente estudio, por su mayor sensibilidad (76%) y especificidad (99%) comparada con técnicas de *tissue-based assay* o análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas, que presentan sensibilidades del 59% y 65%, y especificidades del 98% y 97%, respectivamente [15]. Se estudió a nuestros pacientes con anticuerpos anti-AQP4 en una sola ocasión, con un coste aproximado para el paciente de 500 a 1.200 dólares. Encontramos anticuerpos positivos en el 36,8% ( $n = 7$ ), cifra por debajo de lo comunicado en otros estudios, que alcanzan el 80-90% [4,13]. En nuestro medio, la posibilidad de que correspondan a falsos negativos es alta por varias razones: los pacientes pueden haber recibido inmunoterapia precozmente, en especial corticoides antes de su análisis, disminuyendo los títulos de anticuerpos; los títulos de anticuerpos varían durante el curso de la enfermedad y son mayores en los brotes, y, dado su coste, no siempre es posible realizarlos inmediatamente; y pueden reducirse por demoras en su traslado. Otra alternativa es que pacientes efectivamente seronegativos para anti-AQP4 presenten otros tipos de anticuerpos, como por ejemplo los anticuerpos contra la glucoproteína de la mielina del oligodendrocito, lo que no se estudió en esta cohorte [16,17].

Los actuales criterios estratifican a los pacientes según su estado serológico. Los pacientes seropositivos deben presentar al menos un grupo de síntomas iniciales característicos y excluir diagnósticos alternativos. Son más estrictos en los pacientes con serología negativa o desconocida, y deben tener al menos dos grupos de síntomas característicos, uno de los cuales debe ser obligatoriamente neuritis óptica, mielitis aguda transversa longitudinalmente extensa o síndrome de área postrema; y diseminación en el espacio, resultado de uno o más brotes [8]. Nuestra cohorte mostró una frecuencia de aparición de síntomas similar a las descripciones previas, salvo la mielitis, presente en el 61% de los pacientes, mayor al 37-47% comunicado en otras cohortes [18-20]. La neuritis óptica (33%) fue similar a lo descrito en otras cohortes (37-45%) [18-20]. El síndrome del área postrema (11%) es concordante con otros estudios (7-14%) [18,20]. Sin embargo, este porcentaje es difícil de comparar con la mayoría de los estudios, ya que se agrupa dentro de los

síntomas del troncoencéfalo [4,21]. El síndrome troncoencéfálico se describe en el 31,4% de los pacientes según un estudio multicéntrico internacional [22]. Cabe destacar que la mayoría corresponde a síntomas del área postrema, similares a los presentados en nuestra cohorte (síntomas del área postrema en el 11% y del troncoencéfalo en el 8%). El síndrome diencefálico no se observó como síntoma inicial en nuestra cohorte, pero sí en algunos casos que lo desarrollaron en los siguientes brotes. El síndrome con síntomas cerebrales se comunicó en un solo paciente. Finalmente, se han descrito otros síntomas, dado lo ubicuo de la distribución de los canales de acuaporina, como fatiga, debilidad generalizada o aumento de la creatinina, pero todavía no forman parte de sus criterios diagnósticos [23,24] y no se incluyeron en este estudio.

En el estudio del líquido cefalorraquídeo se encontró proteinorraquia, pleocitosis y síntesis de inmunoglobulinas intratecales elevada dentro de los rangos descritos en la bibliografía [25]. Lo mismo ocurrió con las bandas oligoclonales, presentes en menos del 25% de pacientes [26]. Otros marcadores, como los niveles de la proteína ácida fibrilar glial, se han encontrado más elevados que otras enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central desde los primeros brotes del espectro de NMO, reflejo del prominente daño astrocitario que ocurre en la NMO. También durante los brotes se aprecia una elevación de interleucina 6. Ambos marcadores podrían incluirse en un futuro si se logra validar su utilidad [27,28].

La coexistencia de otras enfermedades inmunológicas (19%) y la presencia de otros tipos de autoanticuerpos, como los antinucleares (29%, seis pacientes, de los cuales dos eran asintomáticos para enfermedades sistémicas autoinmunes) se encontraron en porcentaje similar a lo descrito [4,13].

### Tratamiento, estado funcional y probables variables pronósticas

La metilprednisolona endovenosa es la terapia en agudo de primera línea más utilizada, aunque no existen estudios aleatorizados específicos al respecto [13,29]. En pacientes que no muestran respuesta al uso de metilprednisolona se recomienda el recambio plasmático basado en estudios retrospectivos y prospectivos [30,31]; la inmunoglobulina intravenosa también puede utilizarse, especialmente si existe contraindicación para alguno de los tratamientos antes mencionados [32]. Algunos autores describen el uso de ciclofosfamida intravenosa en pacientes sin respuesta satisfactoria a estas terapias [4].



La terapia preventiva se utilizó en el 81% de pacientes. Las dosis y tipos de fármacos implementados no difieren de los descritos en la bibliografía [4,13]. En 12 pacientes se utilizó incluso de forma precoz, o sea, después de la primera manifestación y antes del diagnóstico definitivo de espectro de NMO, debido a la gravedad del brote.

La discapacidad en nuestra cohorte es particularmente menor que la comunicada, con una mediana de 2 en la EDSS respecto a medianas en la EDSS descritas de 3,5-4 para cohortes de igual duración de la enfermedad [18-20]. Así, nuestro porcentaje de pacientes con puntuación en la EDSS  $\geq 6$  (gran discapacidad) es sólo de un 17%, con una TAB que también está por debajo de lo notificado (0,34 frente a 1) [18]. Esto podría explicarse por el tratamiento agudo y preventivo precoz, por ser de etnia blanca y mestiza, pero sin etnia afroamericana y asiática, o por la presencia de anticuerpos contra la glucoproteína de la mielina del oligodendrocito en pacientes seronegativos para anti-AQP4 (no estudiados en nuestra cohorte), cuya evolución en la población española se describe con menor discapacidad [17,18] respecto a otras poblaciones, como la alemana, que muestran igual afectación que los seropositivos para AQP4 [16].

Respecto a las variables probablemente pronósticas, la edad de presentación de la NMO corresponde a un predictor de discapacidad. Esta observación se ha descrito en otras cohortes con pacientes seropositivos para AQP4 y, junto con los factores genéticos, como la etnia, sería clave en el pronóstico a largo plazo [33,34]. Se describe que la *hazard ratio* para la discapacidad aumenta en 1,7 por cada 10 años de mayor edad de inicio de la NMO [18]. Nosotros encontramos que su presentación en menores de 30 años es un factor protector y que edades mayores de 50 años son de riesgo para el desarrollo de discapacidad clínicamente significativa (EDSS  $> 3$ ). Otras variables descritas como pronósticas son el sexo femenino, el mayor número de brotes en los primeros dos años de la enfermedad, antecedentes de enfermedades autoinmunes y la carga lesional por resonancia, que en nuestro caso, y al igual que en otras cohortes, no fueron significativas [33-35]. Encontramos que el uso de recambio plasmático y rituximab se asociaba a mayor discapacidad. Sin embargo, esto podría explicarse porque estas terapias se utilizaron en los pacientes más gravemente afectados.

### Limitaciones

Las principales limitaciones de nuestro estudio se deben a su carácter retrospectivo, lo que aumenta

la posibilidad de sesgo de recuerdo, especialmente si el paciente fue valorado por primera vez después de varios años después del primer brote o de los sucesivos. Asimismo, otra limitación es el bajo porcentaje de pacientes que logró realizar la medición de los anticuerpos anti-AQP4 en el extranjero, ya que muchos no pudieron asumir los altos costes, que usualmente no se compensan por las aseguradoras de salud en nuestro país.

En conclusión, los nuevos criterios de 2015 para el espectro de NMO, correctamente aplicados, permiten realizar el diagnóstico de pacientes seropositivos, negativos y desconocidos para los anticuerpos anti-AQP4. Además, ayudan a ordenar y comparar diferentes cohortes, y pueden reconocer dentro de ellas qué variables probablemente son pronósticas, como así ocurrió con la edad de inicio de la NMO en nuestra cohorte.

### Bibliografía

1. Chiquete E, Navarro-Bonnet J, Ayala-Armas R, Gutiérrez-Gutiérrez N, Solórzano-Meléndez A, Rodríguez-Tapia D, et al. Neuromielitis óptica: actualización clínica. *Rev Neurol* 2010; 51: 289-94.
2. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Handb Clin Neurol* 2014; 122: 581-99.
3. 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.
4. Sand IK. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22: 864-96.
5. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-9.
6. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805-15.
7. Kim W, Park MS, Lee SH, Kim SH, Jung JJ, Takahashi T, et al. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Mult Scler* 2010; 16: 1229-36.
8. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177-89.
9. Fernández O, Rodríguez-Antigüedad A, Olascoaga J, Oreja-Guevara C, Prieto JM, Mendibe-Bilbao MM, et al. Revisión de las novedades del XXXI Congreso ECTRIMS 2015, presentadas en la VIII Reunión Post-ECTRIMS. *Rev Neurol* 2016; 62: 559-69.
10. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
11. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al; Italian Devic's Study Group (IDESG). Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol* 2004; 251: 47-52.
12. Instituto Nacional de Estadística. Resultados finales: censo de 2012. URL: [http://www.inec.cl/canales/menu/publicaciones/compendio\\_estadistico/pdf/2012/estadisticas\\_demograficas\\_2012.pdf](http://www.inec.cl/canales/menu/publicaciones/compendio_estadistico/pdf/2012/estadisticas_demograficas_2012.pdf).
13. Hinson SR, Lennon VA, Pittock SJ. Autoimmune AQP4

- channelopathies and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Handb Clin Neurol* 2016; 133: 377-403.
14. 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: 1039-43.
  15. Ruiz-Gaviria R, Baracaldo I, Castañeda C, Ruiz-Patiño A, Acosta-Hernández A, Rosselli D. Specificity and sensitivity of aquaporin 4 antibody detection tests in patients with neuromyelitis optica: a meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 345-9.
  16. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 280.
  17. Höftberger R, Sepulveda M, Armangué T, Blanco Y, Rostásy K, Cobo-Calvo A, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease. *Mult Scler* 2015; 21: 866-74.
  18. Sepúlveda M, Armangué T, Sola-Valls N, Arrambide G, Meca-Lallana JE, Oreja-Guevara C, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e225.
  19. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicenter study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 14.
  20. Hyun JW, Jeong IH, Joung A, Kim SH, Kim HJ. Evaluation of the 2015 diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 2016; 86: 1772-9.
  21. Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Lennon VA, et al. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2010; 68: 757-61.
  22. Kremer L, Mealy M, Jacob A, Nakashima I, Cabre P, Bigi S, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler* 2014; 20: 843-7.
  23. Guo Y, Lennon VA, Popescu BF, Grouse CK, Topel J, Milone M, et al. Autoimmune aquaporin-4 myopathy in neuromyelitis optica spectrum. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1025-9.
  24. Suzuki N, Takahashi T, Aoki M, Misu T, Konohana S, Okumura T, et al. Neuromyelitis optica preceded by hyperCKemia episode. *Neurology* 2010; 74: 1543-5.
  25. Jarius S, Paul F, Franciotta D, Ruprecht K, Ringelstein M, Bergamaschi R, et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci* 2011; 306: 82-90.
  26. Jurynczyk M, Craner M, Palace J. Overlapping CNS inflammatory diseases: differentiating features of NMO and MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 20-5.
  27. Misu T, Takano R, Fujihara K, Takahashi T, Sato S, Itoyama Y. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 575-7.
  28. Uzawa A, Mori M, Sawai S, Masuda S, Muto M, Uchida T, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 and glial fibrillary acidic protein levels are increased during initial neuromyelitis optica attacks. *Clin Chim Acta* 2013; 421: 181-3.
  29. Pittock SJ. Neuromyelitis optica: a new perspective. *Semin Neurol* 2008; 28: 95-104.
  30. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; 13: 128-32.
  31. Bonnan M, Cabre P. Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Mult Scler Int* 2012; 2012: 787630.
  32. Elson 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: 501-4.
  33. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003; 60: 848-53.
  34. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeill 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: 1834-49.
  35. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Blanc F, Ritleng C, et al. Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology* 2010; 74: 736-42.

## Neuromyelitis optica spectrum disorders: profile of a cohort according to the 2015 diagnostic criteria

**Introduction.** The new 2015 criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) have been recently incorporated in the study of different international cohorts.

**Aim.** To describe clinical-radiological characteristics and prognostic factors in patients with NMOSD according to the 2015 criteria.

**Patients and methods.** Retrospective analysis of 36 patients diagnosed with NMOSD according to serologic AQP4 status (positive, negative, unknown and negative + unknown). Clinical and radiological characteristics were compared and possible disability prognostic factors were evaluated.

**Results.** AQP4 were positive in 7 patients, negative in 12 and unknown in 17. Age of presentation was  $36.6 \pm 16$  years, with higher female proportion (4:1). Mean disease duration was  $7.4 \pm 7.6$  years. Most frequent presenting symptoms were acute myelitis (61%), optic neuritis (33%) and area postrema syndrome (11%). Most frequent MRI lesion was longitudinally extensive transverse myelitis (75%). All patients received acute treatment during attacks, and preventive treatment was used in 81% (azathioprine and rituximab mostly prescribed). Median EDSS was 2.0 at the end of follow-up. No differences were observed in any of the variables comparing serologic status. Age of first attack was prognostic, with direct correlation with EDSS. First attack in < 30 years was protective, meanwhile > 50 years old patients had increased risk of disability.

**Conclusions.** The 2015 criteria allow the description and classification of NMOSD patients within different cohorts. Age of first attack seems to be a prognostic factor for developing disability.

**Key words.** Anti-aquaporin 4 antibodies. Devic's disease. Diagnostic criteria. Myelitis. Neuromyelitis optica. Optic neuritis.