REPORTE DE CASO

Neuromielitis óptica en el embarazo: reporte de un caso

Michelle Laurens Acevedo[1], Camilo Castañeda C.[2], Carolina Ruiz de Sánchez[3], María Camila Rueda[1], Luis Alfonso Zarco M.[3]

Resumen

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria autoinmune desmielinizante del sistema nervioso central, mediada por autoanticuerpos contra el receptor de acuaporina 4 (Ac IgQ4). Se presenta el caso de una mujer de 23 años de edad con 28 semanas de embarazo y antecedente de neuromielitis óptica, quien consultó por recaída de la enfermedad y pobre respuesta al manejo con corticosteroides, por lo que recibió 5 sesiones de plasmaféresis y tuvo una importante mejoría clínica.

Palabras clave: neuromielitis óptica, embarazo, plasmaféresis, inmunidad humoral, corticoesteroides.

Title: Neuromyelitis Optica in Pregnancy: A Case Report

Abstract

The neuromyelitis optica is an autoimmune demyelinating inflammatory disease from the central nervous system that is mediated by auto-antibodies against the receptor of aquaporin 4 (Ac IgQ4). We report the case of a 23 year-old woman, in week 28 of pregnancy, with antecedent of neuromyelitis optica, who consulted by relapse of the disease with poor response to treatment with corticosteroids, reason why she received 5 sessions of plasma exchange with significant clinical improvement.

Key words: Neuromyelitis óptica, plasma exchange, humoral immunity, corticoesteroids, pregnancy.

1 Estudiante de noveno semestre de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Unidad de Neurología, Departamento de Neurociencias, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.
2 Médico residente de cuarto año de Neurología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
3 Médico(a) neurólogo(a). Profesor(a) asistente, Hospital Universitario San Ignacio-Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 31/03/2014 Revisado: 02/04/2014 Aceptado: 06/07/2014

Introducción

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria autoinmune desmielinizante del sistema nervioso central, mediada por la producción de anticuerpos contra el receptor de acuaporina 4, que desempeña un importante papel en el transporte transcelular de agua. La enfermedad comprende un espectro de manifestaciones que van desde neuritis óptica y mielitis transversa de manera aislada, en conjunto o de aparición recurrente [1,2]. Se presenta con mayor frecuencia en las mujeres, y el embarazo, en su tercer trimestre, es un factor que exacerba el cuadro.

Durante la gestación, por la acción de la progesterona y del estrógeno, aumenta la inmunidad humoral y disminuye la inmunidad celular. Esto se debe a la acción activadora de la unidad fetoplacentaria sobre los linfocitos T helper 2, los cuales promueven la síntesis de interleucina 6 e interleucina 10, cuya acción genera un desequilibrio en los mecanismos de tolerancia inmunitaria de la madre [3,4]. Este es el principal mecanismo conocido por medio del cual las pacientes con NMO presentan exacerbación del cuadro durante la gestación; sin embargo, existen otros aspectos aún desconocidos dentro de la patogénesis de la enfermedad y su relación con el embarazo.

Presentación del caso

El caso corresponde a una mujer de 23 años de edad en la semana 28 de su embarazo con historia de 9 años de evolución que inició con debilidad de características piramidales de miembros inferiores con posterior dificultad para la marcha y anestesia medular en T5. Posterior a esto ha presentado 7 episodios de recaída, consistentes en 2 episodios de neuritis óptica bilateral y 5 de paresia de miembros inferiores con nivel medular sensitivo. En cada exacerbación fue manejada con corticoesteroides con regular respuesta al manejo.

Para el momento de la consulta, se le había diagnosticado NMO hacía 4 años, cuando se documentó la presencia de anticuerpos contra el receptor de acuaporina 4 en el suero. La paciente había recibido tratamiento de las recaídas con metilprednisolona durante 3 días y 7 meses atrás se encontraba en manejo con azatioprina, la cual suspendió al inicio del embarazo. Solo estuvo con el medicamento un mes.

Consultó por un cuadro de 13 días de evolución consistente en cefalea en la región frontal izquierda, tipo pulsátil, asociada con fotofobia, fosfenos, acúfeno bilateral, disminución de la agudeza visual izquierda, dolor ocular, náuseas, emesis e hipoestesia de la hemicara izquierda. Recibió manejo extrainstitucional con corticoesteroides durante 3 días, debido a que se consideró que había tenido una recaída de la enfermedad de base; sin embargo, posteriormente apareció una debilidad progresiva de los

miembros inferiores hasta imposibilitar la marcha, por lo cual fue remitida a nuestra institución.

En el examen clínico se documentó marcada disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo (20/800), defecto pupilar aferente relativo y escotoma central ipsilateral. Adicionalmente, disminución de la fuerza en sus miembros inferiores, lo cual dificultaba la marcha, hiperreflexia generalizada, respuestas plantares extensoras bilaterales y nivel sensitivo T9 para todas las modalidades (figura 1).

Se completaron 7 días de metilprednisolona; sin embargo, debido a la pobre respuesta al manejo con corticoesteroides, la progresión insidiosa de la recaída y la condición de embarazo, se manejo con 5 sesiones de plasmaféresis, que lograron una marcada mejoría de los síntomas, con recuperación completa de la fuerza y parcial de la sensibilidad en los miembros inferiores, así como agudeza visual en el ojo izquierdo de 20/25, al momento del egreso.

Discusión

La NMO tiene una importante incidencia en el sexo femenino, pues llega a afectar 9 veces más a las mujeres que a los hombres [5]. La edad promedio de presentación es a los 39 años (25 % antes de los 18 años o después de los 50 años) [5] y se caracteriza por presentar recaídas

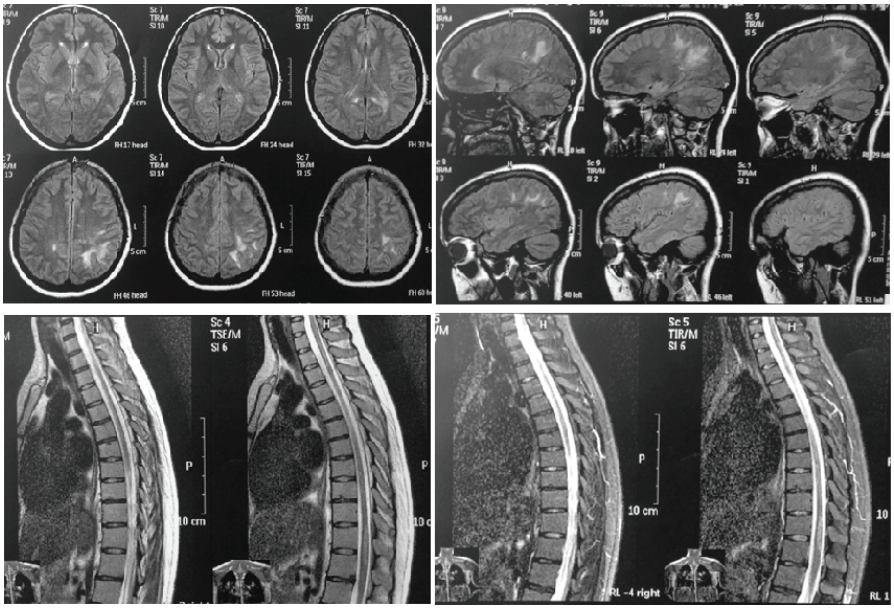


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética que evidencian lesiones desmielinizantes supratentoriales y medulares confluentes de gran tamaño

hasta en el 80 % de los pacientes. El 45 % de los casos debuta con mielitis, como en el caso de nuestra paciente [6].

El embarazo es una condición predisponente para recaídas de la enfermedad (figura 2), dado que es un estado hormonal en el cual hay un claro desequilibrio en la tolerancia inmunitaria de la madre. Lo anterior está mediado por citocinas producidas por LT helper 2, que condicionan una disminución de la respuesta inmunitaria celular con un aumento en el componente inmune humoral. La unidad fetoplacentaria secreta citocinas que inhiben la producción de mediadores de inmunidad celular. También se ha propuesto que la disfunción hipotalámica producida por la enfermedad afecta la producción de hormonas y esto, a su vez, impacta la inmunidad, como ya se ha comentado [7]. Así, la gestación se presenta como un factor de riesgo para recaídas, tal como sucedió en la paciente. Este es un fenómeno que se ha descrito a lo largo de la literatura, y se han encontrado en algunas series hasta del 77 % de los casos [2].

La enfermedad se presenta con un espectro que comprende la neuritis óptica, la mielitis transversa, las dos simultáneamente o la neuritis óptica crónica recurrente. En el caso de la neuritis óptica, se presenta con dolor ocular y pérdida progresiva de la agudeza visual, la cual puede presentarse de manera unilateral o bilateral. Cuando las manifestaciones corresponden a mielitis, los pacientes cursan con paraplejia severa, pérdida de la sensibilidad con un nivel medular o incontinencia. Usualmente, la localización de las lesiones es cervical, con una extensión mayor a 3 cuerpos vertebrales,

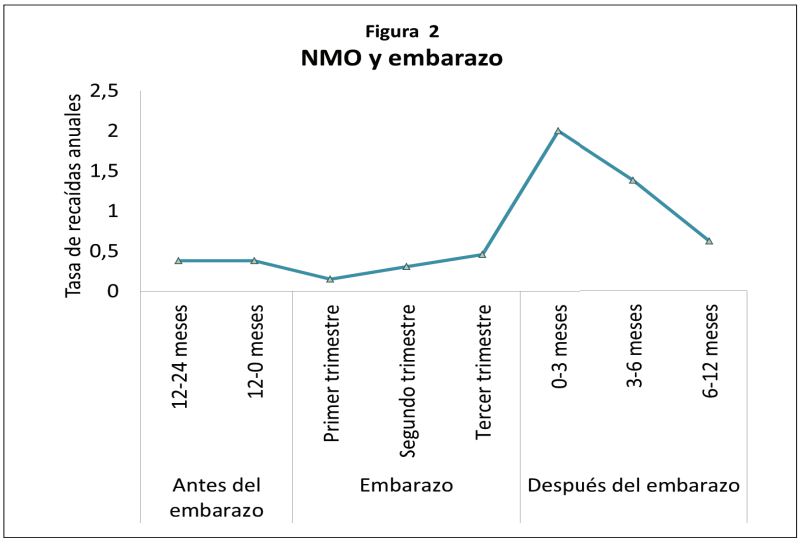


Figura 2. Relación del embarazo con la neuromielitis óptica

y pueden expandirse hasta el tallo cerebral y generar náuseas, hipo e incluso falla respiratoria.

Otras manifestaciones incluyen espasmos tónico-paroxísticos y el signo de Lhermitte (disestesia espinal causada por flexión del cuello). La instauración de los síntomas es insidiosa y con el manejo adecuado la recuperación es gradual e incluso lenta. En la mayoría de los casos persiste un déficit residual importante [8some patients with otherwise typical NMO have additional symptoms not attributable to optic nerve or spinal cord inflammation or have MS-like brain MRI lesions. Furthermore, some patients are misclassified as NMO by the authors› earlier proposed criteria despite having a subsequent course indistinguishable from prototypic MS. A serum autoantibody marker, NMO-IgG, is highly specific for NMO. The authors propose revised NMO diagnostic criteria that incorporate NMO-IgG status.\n\nMETHODS: Using final clinical diagnosis (NMO or MS,9]. En el caso de la paciente, su presentación clínica fue con neuritis óptica y mielitis transversa medular torácica, y no cervical, como se reporta en la mayoría de casos. Tuvo un curso progresivo durante este episodio, lo cual está en relación con otros reportes de caso en mujeres embarazadas, aun cuando la forma más común de presentación es recaída-remisión [1,4,10]. Sin embargo, teniendo en cuenta sus antecedentes, es una paciente con múltiples recaídas que se han ido resolviendo paulatinamente, un comportamiento típico de la enfermedad en aquellos pacientes que la presentan.

Fisiopatología

La NMO es una astrocitopatía autoinmune, caracterizada por el depósito muy selectivo de inmunoglobulinas y complemento en los astrocitos en límites con la glía [11]leading to paralysis and blindness. NMO lesions show loss of aquaporin-4 (AQP4. La proliferación clonal de linfocitos B con anticuerpos IgG dirigidos contra los canales de acuaporina 4 (AQP4) desencadenan una respuesta inflamatoria dependiente del complemento [5], lo que produce un daño citotóxico en los astrocitos y causa infiltrado leucocitario, liberación de citocinas y disrupción de la barrera hematoencefálica, lo que lleva a muerte de oligodendrocitos, pérdida de mielina, de proteína ácida glial fibrilar (GFAP) y neuronas [11]leading to paralysis and blindness. NMO lesions show loss of aquaporin-4 (AQP4.

La AQP4 es un tetrámero, y cada uno de los monómeros que lo constituye tiene dos isoformas identificadas: M1 y M23. Los tetrámeros de AQP4 se organizan en grupos que forman grandes agregados en las membranas plasmáticas de las células, las cuales se denominan matrices de partículas ortogonales (OAPs) [12] distinct from multiple sclerosis, causing inflammatory lesions in the optic nerves and spinal cord. An autoantibody

(NMO IgG. En la NMO, la mayoría de los anticuerpos IgG-AQP4 se unen principalmente a las OAP, y esto es crucial para la citotoxicidad dependiente del complemento.

Una vez que el anticuerpo fija el complemento, se desencadena un ataque complejo de membrana (MAC), se daña el astrocito, se activa la respuesta inflamatoria —en principio con respuesta de granulocitos (neutrofilos y eosinofilos) y posteriormente con macrófagos— [12]distinct from multiple sclerosis, causing inflammatory lesions in the optic nerves and spinal cord. An autoantibody (NMO IgG. El otro mecanismo importante en la fisiopatología es la citotoxicidad mediada por anticuerpos, en la cual la porción Fc de los anticuerpos IgG-AQP4 se une a células efectoras que inducen su degranulación y liberan perforina y granzima, las cuales lesionan el astrocito [11]leading to paralysis and blindness. NMO lesions show loss of aquaporin-4 (AQP4.

La NMO con IgG-AQP4 seropositiva predomina en mujeres y se asocia con autoinmunidad, mayor severidad de los ataques clínicos, recurrencia y mayor carga de lesiones medulares. Existe la posibilidad de que los anticuerpos estén presentes en pacientes seronegativas, pero las pruebas diagnósticas no son sensibles para detectarlos [13]**.** También se plantea que los pacientes seronegativos pueden tener anticuerpos contra otros antígenos, como la glicoproteína de la mielina asociada al oligodendrocito.

Se considera que la enfermedad inicia con el movimiento de los IgG-AQP4 de la periferia a los órganos circunventriculares, los cuales no tienen barrera hematoencefálica y expresan AQP4. La afectación del nervio óptico y de la médula espinal es atribuida a un desarrollo incompleto de la barrera hematoencefálica en la porción prelaminar del nervio óptico y en la zona de entrada de las raíces nerviosas a la médula espinal. Se ha postulado que las infecciones pueden relacionarse con alteraciones de la barrera hematoencefálica y de esta manera con recaídas de la enfermedad.

Las proteínas reguladoras del complemento (CD55, CD46 y CD59) confieren resistencia al daño celular y se encuentra baja expresión en los astrocitos, lo que puede explicar su mayor daño con respecto a otras células de la periferia que expresan AQP4 [12]distinct from multiple sclerosis, causing inflammatory lesions in the optic nerves and spinal cord. An autoantibody (NMO IgG.

Existen interacciones importantes entre los astrocitos y los oligodendrocitos que pueden explicar el daño secundario a la mielina por lesión primaria del astrocito. Es posible que las brechas entre las uniones celulares propaguen señales de los astrocitos dañados a los oligodendrocitos (figura 3). Las proteínas

denominadas *conexinas* actúan como canales y permiten la comunicación a través de las brechas existentes entre los astrocitos y los oligodendrocitos, en la cubierta axonal de la mielina y en las capas compactas de mielina próximas a la región paranodal [14]a family of related proteins called connexins form gap junctions (GJs.

Diagnóstico

El diagnóstico tiene un componente clínico, imagenológico y serológico, en el cual se encuentra la presencia de neuritis óptica o mielitis aguda con al menos dos criterios de respaldo. Estos consisten en lesiones visibles en resonancia magnética de la médula espinal de más de 3 cuerpos vertebrales de extensión, resonancia cerebral con lesiones que no cumplan criterios para esclerosis múltiple o la presencia de anticuerpos NMO IgG positivos, los cuales tienen una sensibilidad del 76 % y un especificidad del 94 %. Es importante mencionar que la resonancia cerebral puede ser normal o presentarse con lesiones no específicas de la sustancia blanca, las cuales tienden a ubicarse en el hipotálamo, el cuerpo calloso, la zona periventricular o el tallo cerebral. En el líquido cefalorraquídeo se observa pleocitosis neutrofílica importante, y solo en el 15-30 % de los casos se documenta la presencia de bandas oligoclonales [8,some patients with otherwise typical NMO have additional symptoms not attributable to optic nerve or spinal cord inflammation or have MS-like brain MRI lesions. Furthermore, some patients are misclassified as NMO by the authors› earlier proposed criteria despite having a subsequent course indistinguishable from prototypic MS. A serum autoantibody marker, NMO-IgG, is highly specific for NMO. The authors

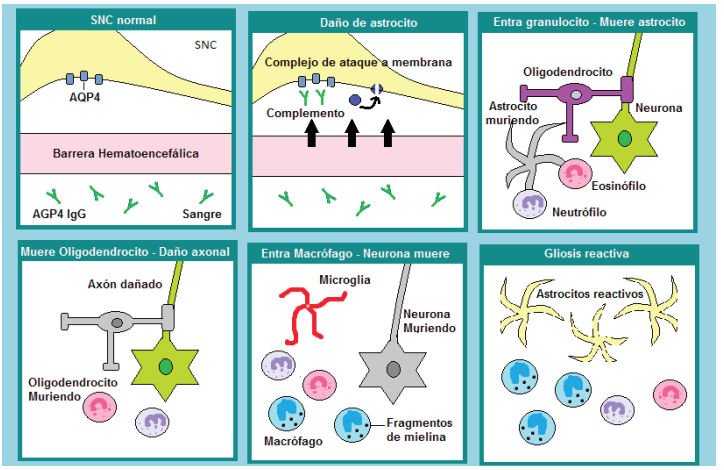


Figura 3. Fisiopatología de la neuromielitis óptica

propose revised NMO diagnostic criteria that incorporate NMO-IgG status.\n\nMETHODS: Using final clinical diagnosis (NMO or MS9].

Tratamiento

El tratamiento agudo de la enfermedad debe ser iniciado de manera intravenosa con meltilprednisolona en dosis de 1 g diario durante 3 a 5 días consecutivos. El 80 % de los pacientes responde a esta terapia. En caso de falla en el tratamiento o cuando los síntomas son muy severos, se considera iniciar plasmaféresis (5 a 7 sesiones). En relación con la profilaxis, el manejo de primera línea es con azatioprina (2,5-3 mg/kg/día), un inhibidor de la síntesis de purinas que interfiere en la proliferación celular, especialmente de los leucocitos. Se emplea en combinación con prednisolona oral (1 mg/kg/día) hasta que se garantice que la azatioprina tiene los efectos inmunomoduladores deseados, según lo cual se debe suspender el corticoesteroide al cabo de 2 a 3 meses.

El tratamiento inmunosupresor debe perpetuarse por lo menos 5 años, sin olvidar realizar cada 4 semanas control hematológico, debido a que los efectos adversos del medicamento incluyen alteraciones hematopoyéticas (principalmente leucopenia), infecciones oportunistas y molestias digestivas. Otra opción de manejo incluye rituximab (375 mg/m^2 semanal por 4 semanas), un anticuerpo monoclonal anti-CD20 capaz de eliminar los precursores de células B. Si el paciente no responde a los medicamentos de primera línea, se opta por emplear ciclofosfamida (7-25 mg/kg cada mes por un periodo de 6 meses), mitoxantrona (12 mg/m^2 cada 3 meses por 9 meses) o micofenolato mofetil (1-3 g/día). Otras opciones incluyen la terapia con inmunoglobulinas o metrotexate [15,16].

Cuando una mujer está embarazada, el manejo y tratamiento deben darse en conjunto con un médico obstetra especializado en alto riesgo. Inicialmente, se da tratamiento con metilprednisolona, pues es un medicamento categoría C y son pocos los riesgos reportados durante la gestación; sin embargo, debe tenerse en cuenta que no hay estudios con altas dosis, por lo que se recomienda ser conservador al administrarla. Por otro lado, faltan estudios clínicos controlados sobre el tratamiento con plasmaféresis en mujeres embarazadas con NMO o con otras patologías autoinmunes, razón por la cual la información al respecto es muy reducida y obedece a reportes de caso, los cuales muestran resultados satisfactorios [17,18].

En el caso de la paciente del presente reporte de caso, no hubo mejoría luego de la administración de corticoide endovenoso, aun cuando se completaron 7 días de tratamiento, 2 días más de lo recomendado en la literatura. Dado lo anterior, se optó por un manejo más

agresivo con plasmaféresis, aunque la evidencia sobre los efectos secundarios en el embarazo es insuficiente. Existen reportes de caso en los cuales se ha utilizado azatriopina como manejo adyuvante en las recaídas durante la gestación [1]; sin embargo, es un medicamento categoría D, por tanto, se considera que hay riesgo fetal aun cuando en determinadas patologías maternas los beneficios pueden superar los riesgos. En el caso de la paciente, hubo adecuada respuesta a plasmaféresis, con resolución importante de la sintomatología y sin complicaciones obstétricas debidas al tratamiento instaurado.

Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad es malo, debido a que el 80-90 % de los pacientes hacen recaídas a lo largo de su enfermedad. Hasta el 60 % de los casos hace su primera recaída en el primer año del diagnóstico y el 90 % lo hace en los siguientes 3 años. En la mayoría de los casos, la recuperación es parcial, por lo que al cabo de 5 años de la instauración de la enfermedad el 50 % de los pacientes con NMO pierde la visión por al menos uno de los ojos. Los predictores de mal pronóstico incluyen el número de recaídas en los primeros 2 años de enfermedad, afectación visual bilateral, severidad del primer ataque y comorbilidades con otras enfermedades de origen autoinmune como lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren [5].

Conclusiones

El caso de nuestra paciente es un reto terapéutico, por su condición de embarazo, la rápido e insidiosa afectación de la enfermedad y la pobre respuesta al manejo con corticoesteroides; sin embargo, el manejo con plasmaféresis no presentó complicaciones y se lograron resultados clínicos satisfactorios. Actualmente es poca la información que se conoce sobre el manejo de la enfermedad durante la gestación. Las alternativas de tratamiento son aún más restringidas durante el embarazo y la información en la literatura es escasa. Consideramos que la socialización e integración de este conocimiento sirve como semilla para avanzar en las estrategias efectivas del manejo en esta enfermedad en la población gestante.

Referencias

1. Shang W, Liu J. Neuromyelitis optica during pregnancy. Int J Gynaecol Obstet [Internet]. 2011 Oct [cited 2013 Mar 28];115(1):66-8. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782174.
2. Kim W, Kim S-H, Nakashima I, Takai Y, Fujihara K, Leite MI, et al. Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurology. 2012 Apr;78(16):1264-7.
3. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. Brain [Internet]. 2002;125(Pt 7):1450-61. Disponibl en: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939402017865.

4. Bourre B, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Brassat D, Castelnovo G, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy. Neurology. 2012 Mar;78(12):875-9.
5. Wingerchuk DM, Lennon V a, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurology [Internet]. 2007 Sep;6(9):805-15. Disponibl en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23623397.
6. 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(9):736-42.
7. Pellkofer HL, Suessmair C, Schulze A, Hohlfeld R, Kuempfel T. Course of neuromyelitis optica during inadvertent pregnancy in a patient treated with rituximab. Mult Scler. 2009 Aug;15(8):1006-8.
8. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology. 2006 May;66(10):1485-9.
9. Filippi M, Rocca MA, Moiola L, Martinelli V, Ghezzi A, Capra R, et al. MRI and magnetization transfer imaging changes in the brain and cervical cord of patients with Devic's neuromyelitis optica. Neurology. 1999 Nov;53(8):1705-10.
10. Morlat P, Hocke C, Vergnes C, Ellie E, Viallard J, Faure I, et al. Case report Devic's neuromyelitis optica during pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus. Lupus. 1999;8(3):244-8.
11. Ratelade J, Verkman AS. Neuromyelitis optica: aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. Int J Biochem Cell Biol. 2012 Sep;44(9):1519-30.
12. Bukhari W, Barnett MH, Prain K, Broadley SA. Molecular pathogenesis of neuromyelitis optica. Int J Mol Sci. 2012 Jan;13(10):12970-93.
13. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. Lancet Neurology. 2012 Jun;11(6):535-44.
14. Orthmann-Murphy JL, Abrams CK, Scherer SS. Gap junctions couple astrocytes and oligodendrocytes. Journal of molecular neuroscience : MN. 2008 May;35(1):101-16.
15. Pula JH, Macdonald CJ. Current options for the treatment of optic neuritis. Clin Ophthalmol [Internet]. 2012 Jan;6:1211-23. Disponibl en: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3422147&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.
16. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Eur J Neurol. [Internet]. 2010 Aug [cited 2013 Mar 3];17(8):1019-32. Disponibl en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20528913.
17. McCarthy A, Dineen J, McKenna P, Keogan M, Sheehan J, Lynch T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis with associated catatonia during pregnancy. J Neurol. 2012 Dec;259(12):2632-5.
18. Heggermont WA, Verhelst C, De Wilde K, De Paepe M, Lacquet F, Vonck A. A case of HELLP syndrome: an immuno-"logical" approach. Acta Clin Belg. 2012;67(5):375-7.

Correspondencia
Michelle Laurens Acevedo
lysha_308@hotmail.com

Copyright of Universitas Médica is the property of Pontificia Universidad Javeriana and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.