

## ORIGINAL

# Espectro clínico asociado a anticuerpos contra acuaporina 4 (IgG-NMO)

Y. Blanco, K. Hankiewicz, S. Llufríu, L. Sabater, F. Graus y A. Saiz\* por el Grupo Español de Neuromielitis Óptica

Servei de Neurologia, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona e Institut d'Investigació August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

Recibido el 16 de julio de 2009; aceptado el 28 de septiembre de 2009

### PALABRAS CLAVE

Neuromielitis óptica;  
Esclerosis múltiple;  
IgG-NMO;  
Acuaporina 4;  
Mielitis transversa;  
Neuritis óptica

### Resumen

**Introducción:** Los anticuerpos IgG-NMO se han demostrado sensibles y específicos para el diagnóstico de neuromielitis óptica (NMO) y han permitido ampliar el espectro clínico a formas limitadas como neuritis óptica (NO) o mielitis longitudinalmente extensas (MLE). **Objetivo:** Evaluar la sensibilidad y la especificidad de nuestra técnica y describir las características de los pacientes para los que se solicita dicha determinación.

**Métodos:** Los anticuerpos IgG-NMO se analizaron mediante inmunohistoquímica y se confirmaron sobre células HEK transfectadas con acuaporina 4. La información clínica se obtuvo mediante un cuestionario rellenado por el neurólogo remitente de la muestra.

**Resultados:** Desde noviembre de 2005 a septiembre de 2008 se analizaron 580 muestras de 518 pacientes. Se obtuvo información de 358 (68%) pacientes. El seguimiento en los 33 casos positivos fue del 100%. De los 43 pacientes diagnosticados de NMO por los criterios de 2006, 28 (65%) eran positivos; la sensibilidad fue del 62,5% si se aplicaban estos criterios eliminando el resultado de IgG-NMO y del 57% aplicando los criterios de 1999, que tampoco incluyen los IgG-NMO. Se detectaron IgG-NMO en 3 (13%) de las MLE recurrentes y 2 (4%) de las NO recurrentes. No se detectaron IgG-NMO en el resto de los pacientes evaluados (96 finalmente diagnosticados de esclerosis múltiple; 80 mielitis; 28 NO no recurrentes; 33 con otros diagnósticos).

**Conclusiones:** En este estudio no seleccionado y tan amplio, no se han detectado falsos positivos. Los casos positivos se asocian mayoritariamente con NMO y sólo en un pequeño porcentaje con NO o MLE recurrente.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asaiz@clinic.ub.es (A. Saiz).

**KEYWORDS**

Neuromyelitis optica;  
Multiple sclerosis;  
NMO-IgG;  
Aquaporin-4;  
Transverse myelitis;  
Optic neuritis

**Clinical spectrum associated with aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG)****Abstract**

**Introduction:** The description of a highly sensitive and specific biomarker for neuromyelitis optica (NMO-IgG/aquaporin-4 antibody) extended the clinical spectrum of NMO to limited forms such as optic neuritis (ON) and longitudinally extensive myelitis (LEM).

**Objective:** To assess the sensitivity and specificity of our assay, and to describe the clinical characteristics of the patients who were tested for NMO-IgG.

**Methods:** NMO-IgG was analysed by immunohistochemistry and confirmed by assay on HEK cells transfected with aquaporin-4. The clinical information was obtained from forms filled in by the referring neurologists.

**Results:** A total of 580 samples from 518 patients were analysed from November 2005 to September 2008. Clinical information was available from 358 (68%) patients. All 33 (100%) positive cases were followed up. Twenty-eight of the 43 (65%) patients diagnosed with NMO by the revised criteria of 2006 were positive; the sensitivity was 62.5% when applying the same criteria, but discounting the criterion of NMO-IgG status, or 57% when applying the criteria of 1999. NMO-IgG was detected in 3 (13%) of the recurrent LEM and 2 (4%) of the recurrent ON. NMO-IgG was not detected in the remaining patients (96 with a final diagnosis of multiple sclerosis; 80 with myelitis; 28 with non-recurrent ON; and 33 other diagnosis).

**Conclusions:** No false positive cases were found in this large and non-selected study. NMO-IgG positive cases were mostly associated with NMO, and only in a low percentage with recurrent ON or LEM.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante, en general grave, que afecta de forma predominante al nervio óptico y la médula espinal<sup>1</sup>. El descubrimiento de un marcador serológico específico<sup>2,3</sup>, los anticuerpos IgG-NMO o antiacuaporina 4, ha permitido: a) ampliar el espectro clínico a formas parciales o limitadas de la enfermedad como neuritis óptica (NO) recurrente o mielitis longitudinalmente extensa (MLE)<sup>1,2,4-6</sup>; b) proponer nuevos criterios diagnósticos en los que se admite la existencia de manifestaciones clínicas o por resonancia magnética (RM) fuera del nervio óptico o la médula<sup>7,8</sup>, y c) confirmar que se trata de una enfermedad con una etiopatogenia diferente de la de la esclerosis múltiple<sup>9-11</sup>.

La prevalencia de la enfermedad no se conoce bien, aunque en poblaciones caucásicas se considera una enfermedad rara, con una tasa inferior al 1% de los casos de enfermedades desmielinizantes<sup>1</sup>. Dependiendo de la técnica utilizada en el análisis de los IgG-NMO y los criterios diagnósticos aplicados, se ha descrito que hasta un 10-46% de los pacientes con NMO son seronegativos y que los falsos positivos pueden llegar hasta el 10%<sup>12,13</sup>. La disponibilidad de una técnica puede hacer que aumente el número de pacientes en los que se sospecha la enfermedad, lo que puede llevar a que se diagnostiquen más casos, pero también a que se incremente el número de falsos positivos inherentes a la técnica diagnóstica.

En nuestro laboratorio se inició la determinación de los IgG-NMO en noviembre de 2005. El objetivo de este trabajo

es evaluar la sensibilidad y la especificidad en nuestro laboratorio y describir las características de los pacientes para los que se solicitó esta determinación.

**Pacientes y métodos**

Se revisó la base de datos de muestras remitidas al Laboratorio de Neuroinmunología del Hospital Clínic de Barcelona para la determinación de IgG-NMO entre noviembre de 2005 y junio de 2008. Los datos clínicos se recogieron mediante una encuesta remitida por los neurólogos solicitantes a través de una plantilla establecida o por entrevista telefónica, en la que, además de variables demográficas, se describían los ítems incluidos en los criterios diagnósticos de NMO de 1999<sup>14</sup>, el número y el tipo de episodios, las enfermedades autoinmunitarias concomitantes, los tratamientos realizados, la puntuación en la escala ampliada de discapacidad de Kurtzke (EDSS)<sup>15</sup> en el último seguimiento y el diagnóstico. El diagnóstico definitivo de NMO se estableció aplicando los criterios revisados de 2006<sup>7</sup>; los pacientes con mielitis aguda transversa y RM medular con lesión  $\geq 3$  cuerpos vertebrales fueron clasificados como MLE; el diagnóstico de esclerosis múltiple (EM) se estableció siguiendo los criterios de McDonald<sup>16</sup> y el de NO y otros diagnósticos, con base en el diagnóstico final de los médicos remitentes.

Los IgG-NMO se determinaron mediante inmunohistoquímica utilizando secciones congeladas de hipocampo de rata y una técnica de avidina-biotina peroxidasa (dilución

del suero a 1:500), tal como se ha descrito previamente<sup>8,17</sup>. Todos los casos positivos se confirmaron mediante inmunohistoquímica sobre células HEK transfectadas con acuaporina 4 (AQP4). Brevemente, células HEK293T crecidas a una confluencia del 70% se transfectaron con el gen de la AQP4, clonado en el vector pEGFP-C1 (BD Biosciences Clontech). Para ello se usó Lipofectamine 2000 (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante; concretamente, se combinaron 2  $\mu$ l de Lipofectamine 2000 con 0,8  $\mu$ g de ADN en cada pocillo de placa P24. Tras 40 h de transfección, las células se fijaron con el 4% de paraformaldehído en PBS y se incubaron secuencialmente con el suero del paciente y un anticuerpo secundario apropiado (fig. 1).

### Análisis estadístico

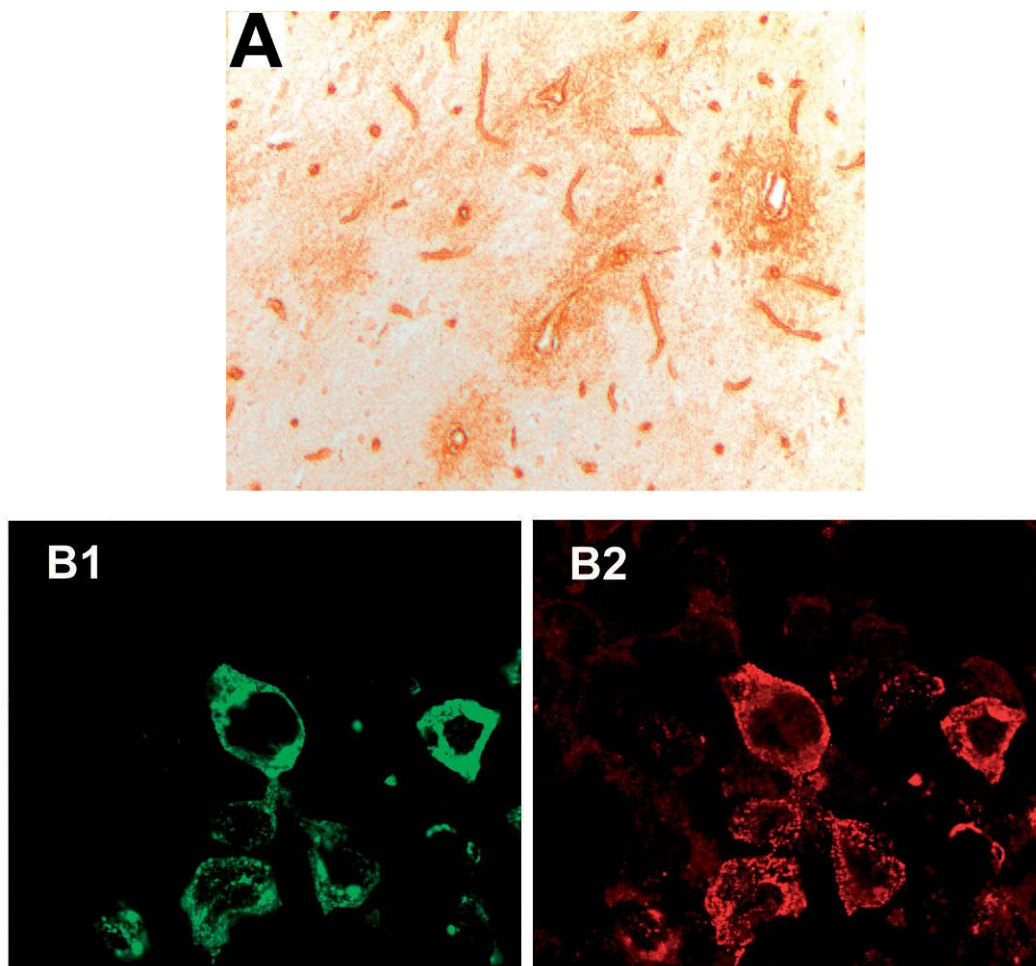
Las variables cualitativas fueron comparadas mediante el test de la  $\chi^2$  o el de Fisher, y para las variables cuantitativas se usaron el test de la t de Student o el de la U de Mann-

Whitney, según las condiciones de aplicación. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$  (significación bilateral). El análisis se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 16.0.

### Resultados

En el periodo descrito se analizaron 580 muestras correspondientes a 518 pacientes. Se obtuvo información de 358 (68%) pacientes. El seguimiento fue del 100% en los 33 casos positivos. Todos los casos positivos por inmunohistoquímica convencional fueron confirmados mediante el estudio con células HEK transfectadas.

Cuarenta y tres pacientes fueron diagnosticados de NMO, 103 de mielitis (59 MLE), 77 de NO, 96 de esclerosis múltiple (EM) y 33 de otros diagnósticos. Se detectó IgG-NMO en 28 (65%) de las NMO, 3 (13%) de las MLE recurrentes y 2 (4%) de las NO recurrentes. Los IgG-NMO fueron negativos en el resto de los pacientes analizados mediante inmunohistoquímica convencional.



**Figura 1** A: inmunohistoquímica convencional; se puede observar el patrón de inmunorreactividad característica de los IgG-NMO que marcan los microvasos de la sustancia blanca del hipocampo de rata. B: células HEK transfectadas con el gen de la acuaporina 4, clonado en el vector pEGFP-C1 (fluorescencia verde) (B1), y suero de un paciente con IgG-NMO positivo por inmunohistoquímica convencional (anticuerpo secundario fluorescente rojo) (B2).

En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes con NMO en función del resultado de IgG-NMO. La única diferencia significativa fue el predominio de mujeres en el grupo seropositivo. Si se aplicaban los criterios revisados de 2006<sup>7</sup> pero eliminando el criterio de IgG-NMO, la sensibilidad de la técnica era del 62,5% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 47%-78%), y si se aplicaban los criterios antiguos de 1999<sup>14</sup>, que tampoco incluyen los IgG-NMO, del 57% (IC del 95%, 43%-71%).

Como cabía esperar, la mayoría de los pacientes para los que se solicitó la determinación de IgG-NMO acabaron siendo diagnosticados de EM. Como grupo, los pacientes con EM eran significativamente diferentes de los de NMO en todas las variables analizadas. Así, la edad de inicio de la enfermedad era menor, las manifestaciones clínicas graves (NO o debilidad severa) eran menos frecuentes, había menos frecuencia de lesiones extensas en la RM medular ( $\geq 3$  cuerpos vertebrales) y una media de brotes inferior, pero era más frecuente la presencia de bandas oligoclonales en el LCR. Por contra, no se encontraron diferencias significativas en la EDSS (tabla 2).

De las 103 mielitis, 59 (57%) eran MLE, de las que 23 (39%) habían presentado alguna recurrencia. Las características de los pacientes con mielitis en función de si habían presentado recurrencias o no se exponen en la tabla 3. Como se puede observar, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. El resto de las mielitis (44) eran de pacientes con mielitis parciales, de las que 29 (66%) habían presentado recurrencias (datos no mostrados).

De las 77 NO, 49 (64%) eran recurrentes. Las características de los pacientes se exponen en la tabla 4. En comparación con los pacientes con NO monofásica, los pacientes con NO recurrentes eran significativamente más jóvenes al ini-

cio de la enfermedad, presentaban mayor frecuencia de NO bilateral y tendencia a mayor frecuencia de RM cerebral negativa o no diagnóstica de EM.

El bajo número de pacientes con IgG-NMO positivos y MLE (3) o NO (2) impidió la comparación estadística con los pacientes seronegativos.

En otros diagnósticos se incluyó a pacientes con encefalomiélitis aguda diseminada, encefalitis de Bickerstaff, mielitis necrohemorrágica, tumor medular, siringomielia, mielopatía progresiva, carcinomatosis meníngea, neuropatía óptica tóxica, neuropatía/retinopatía diabética, neuropatía óptica bilateral progresiva, NO de origen isquémico y otros no especificados.

Tres pacientes seropositivos fueron analizados tras recambio plasmático inmediato. En 2 de ellos el análisis fue negativo. Sólo uno de éstos fue analizado de nuevo en relación con un nuevo brote, con resultado positivo. Nueve pacientes seropositivos fueron analizados en más de una ocasión (mediana, 2; intervalo, 2-6), sin que se encontraran cambios en el resultado. El número de pacientes seronegativos que fueron analizados más de una vez fue muy bajo, y en la mayoría de los casos no se dispuso de información clínica. También fue raro disponer de muestras apareadas de suero y líquido cefalorraquídeo (LCR), y sólo en un caso el suero fue positivo mientras que el LCR fue negativo.

## Discusión

Éste es el estudio no seleccionado más amplio descrito en la literatura, en el que se ha analizado la presencia de anticuerpos IgG-NMO en pacientes con sospecha de NMO o de síndromes clínicos relacionados. El resultado más relevante

**Tabla 1** Características demográficas y clínicas de los pacientes con neuromielitis óptica en función de los IgG-NMO

	IgG-NMO positivo (n = 28)	IgG-NMO negativo (n = 15)	p
Edad de inicio (años), mediana (intervalo)	34 (14-62)	38 (21-68)	0,64
Edad de evaluación (años), mediana (intervalo)	41 (23-62)	42 (21-78)	0,81
Sexo (mujeres/varones)	25/3 = 8,3	19/8 = 2,4	0,046
Síndrome de inicio, n (%)			
NO	13 (48)	8 (53)	0,57
Mielitis	9 (33)	6 (40)	
NO + mielitis	5 (18)	1 (7)	
RM cerebral negativa, n (%)	27 (100)	15 (100)	—
RM medular $\geq 3$ cuerpos vertebrales, n (%)	25 (93)	15 (100)	0,53
NO grave (< 20/200), n (%)	20 (77)	7 (54)	0,16
NO bilateral, n (%)	21 (75)	6 (43)	0,08
Debilidad severa, n (%)	24 (89)	11 (79)	0,39
Total de brotes, mediana (intervalo)	5 (2-15)	3 (2-10)	0,07
EDSS, mediana (intervalo)	4 (1-8,5)	3,5 (1-8)	0,59
BOC presentes, n (%)	2 (9)	3 (23)	0,34
Autoanticuerpos ANA y/o ENA presentes, n (%)	4 (16)	3 (21)	0,54

ANA: anticuerpos antinucleares; BOC: bandas oligoclonales de IgG; EDSS: escala de discapacidad ampliada de Kurtzke<sup>15</sup>; ENA: antígeno extraíble del núcleo; NO: neuritis óptica; RM (resonancia magnética) cerebral negativa (normal o no cumple criterios de Paty)<sup>14</sup>.

del estudio es la ausencia de falsos positivos con la técnica utilizada. Conocer este dato es importante, puesto que un resultado positivo nos puede dar la seguridad de que se trata de una NMO o una enfermedad de su espectro clínico, y este hecho nos facilita tomar una decisión terapéutica que en muchas ocasiones no está exenta de riesgo.

El estudio confirma que la EM es la enfermedad que con mayor frecuencia plantea un diagnóstico diferencial con la

NMO<sup>1,2,8</sup>. Si bien como grupo ambas enfermedades son significativamente diferentes en parámetros demográficos, clínicos, radiológicos e inmunológicos, es lógico que se plantee este diagnóstico diferencial, dado que cerca de la mitad de los pacientes con EM de esta serie no presentaban manifestaciones fuera del nervio óptico y de la médula, un 40% tenía una RM cerebral normal o no diagnóstica y hasta un 20% mostraba una lesión extensa en la RM medular. Tenien-

**Tabla 2** Características demográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados de neuromielitis óptica y esclerosis múltiple

	NMO (n = 43)	EM (n = 96)	p
Edad de inicio (años), mediana (intervalo)	34 (14-68)	29 (8-58)	0,003
Edad de evaluación (años), mediana (intervalo)	42 (21-78)	35 (19-72)	0,012
Sexo (mujeres/varones)	35/8 = 7	62/34 = 1,8	0,046
Síndrome de inicio, n (%)			
NO	21 (50)	28 (29)	0,01
Mielitis	15 (35)	49 (51)	
NO + mielitis	6 (14)	4 (4)	
Neuritis óptica, n (%)	43 (100)	68 (71)	0,0001
Mielitis, n (%)	43 (100)	87 (91)	0,06
Sin otra afección, n (%)	39 (93)	45 (55)	0,0001
RM cerebral negativa, n (%)	42 (100)	36 (41,4)	0,0001
RM medular $\geq$ 3 cuerpos vertebrales, n (%)	40 (95)	19 (20)	0,0001
NO grave (< 20/200), n (%)	29 (69)	17 (21,5)	0,0001
Neuritis óptica bilateral, n (%)	32 (64)	21 (24)	0,0001
Debilidad severa	35 (85)	34 (58)	0,004
Total de brotes (neuritis y/o mielitis), mediana (intervalo)	4 (2-15)	2 (0-8)	0,0001
EDSS, mediana (intervalo)	4 (1-8,5)	2,5 (0-8)	0,006
BOC presentes, n (%)	5 (14)	39 (60)	0,0001
Autoanticuerpos ANA y/o ENA presentes, n (%)	6 (15)	6 (12,5)	0,3

ANA: anticuerpos antinucleares; BOC: bandas oligoclonales de IgG; EDSS: escala de discapacidad ampliada de Kurtzke<sup>15</sup>; ENA: antígeno extraíble del núcleo; NO: neuritis óptica; RM: resonancia magnética cerebral negativa (normal o no cumple criterios de Paty)<sup>14</sup>.

**Tabla 3** Características demográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados de mielitis longitudinalmente extensa

	MLE (n = 36)	MLER (n = 23)	p
Edad de inicio (años), mediana (intervalo)	36 (25-72)	47 (14-70)	0,42
Edad de evaluación (años), mediana (intervalo)	36 (25-77)	48 (14-70)	0,77
Sexo (mujeres/varones)	23/13 = 1,8	17 = 2,8	0,57
Sin otra afección, n (%)	28 (96,6)	16 (80)	0,14
RM cerebral negativa, n (%)	21 (95,5)	16 (80)	0,17
RM medular $\geq$ 3 cuerpos vertebrales, n (%)	36 (100)	23 (100)	—
Debilidad severa, n (%)	21 (81)	16 (89)	0,68
Total de brotes, mediana (intervalo)	—	2 (1-5)	—
EDSS, mediana (intervalo)	5 (0-8,5)	3,5 (1-8)	0,98
BOC presentes, n (%)	1 (6)	6 (33)	0,09
Autoanticuerpos ANA y/o ENA presentes, n (%)	2 (13)	1 (7)	1

ANA: anticuerpos antinucleares; BOC: bandas oligoclonales de IgG; EDSS: escala de discapacidad ampliada de Kurtzke<sup>15</sup>; ENA: antígeno extraíble del núcleo; NO: neuritis óptica; RM: resonancia magnética cerebral negativa (normal o no cumple criterios de Paty)<sup>14</sup>.



**Tabla 4** Características demográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados de neuritis óptica

	NO monofásica (n = 28)	NOR (n = 49)	p
Edad de inicio (años), mediana (intervalo)	46 (16-59)	32 (10-45)	0,011
Edad de evaluación (años), mediana (intervalo)	46,5 (18-64)	36,5 (17-58)	0,012
Sexo (mujeres/varones)	20/8 = 2,5	28/21 = 1,3	0,23
Sin otra afección, n (%)	19 (86)	38 (81)	0,7
RM cerebral negativa, n (%)	16 (80)	43 (96)	0,067
NO grave (< 20/200), n (%)	14 (82)	28 (70)	0,51
NO bilateral, n (%)	12 (48)	34 (77)	0,018
Total de brotes, mediana (intervalo)	—	2 (1-6)	—
EDSS, mediana (intervalo)	3 (0-4)	2 (0-4)	0,93
BOC presentes, n (%)	1 (7)	2 (6)	0,87
Autoanticuerpos ANA y/o ENA presentes, n (%)	1 (7)	3 (10)	0,72

ANA: anticuerpos antinucleares; BOC: bandas oligoclonales de IgG; EDSS: escala de discapacidad ampliada de Kurtzke<sup>15</sup>; ENA: antígeno extraíble del núcleo; NO: neuritis óptica; NOR: neuritis óptica recurrente; RM: resonancia magnética cerebral negativa (normal o no cumple criterios de Paty)<sup>14</sup>.

do en cuenta el pronóstico diferente en una y otra enfermedad y que la terapia estándar en la EM es inmunomoduladora y en la NMO es inmunodepresora<sup>1</sup>, no es de extrañar que se solicite la determinación de los IgG-NMO en pacientes que acaban finalmente siendo diagnosticados de EM.

La frecuencia de detección de IgG-NMO (57-65%) en nuestro estudio según el criterio diagnóstico de NMO utilizado está dentro del intervalo descrito en otros estudios (54-73%) que analizaron muestras de menor tamaño (mediana, 25; intervalo, 11-45)<sup>12,13</sup>. En un estudio previo, demostramos que nuestra técnica de inmunohistoquímica era igual de sensible que la técnica original de inmunofluorescencia<sup>8</sup>. En el estudio actual, las muestras de los pacientes con NMO seronegativas fueron reanalizadas a menor dilución (1:100) sin que se detectaran nuevos casos positivos. Estudios recientes han demostrado que la técnica de inmunohistoquímica sobre células HEK transfectadas con AQP4 es más sensible que la técnica convencional<sup>18,19</sup>. Así, en uno de los estudios el porcentaje de detección en pacientes que cumplían los criterios revisados de NMO de 2006 pasó del 58 al 80%<sup>18</sup>. En nuestro laboratorio hemos empezado a estandarizar esta técnica, y hemos confirmado el resultado de todas las muestras positivas por inmunohistoquímica convencional mediante aquélla. Nuestro objetivo inmediato será comprobar si con dicha técnica somos capaces de incrementar la sensibilidad sin que se vea afectada la especificidad.

Por otra parte, las características de los pacientes con NMO de esta serie son similares a las de los de otras series publicadas<sup>1,7,13</sup>. Así, la NMO es entre 7 y 9 veces más prevalente en mujeres que en varones y la media de la edad de inicio está en la década de la treintena, un promedio de unos 5 años superior que en la EM. La RM cerebral al inicio es normal o no diagnóstica de EM, y la RM medular muestra lesiones de más de 3 cuerpos vertebrales en más del 95% de los casos, mientras que la presencia de bandas oligoclonales de IgG en el LCR es infrecuente (14-20%). El único dato que llama la atención respecto a una serie norteamericana es nuestro bajo porcentaje de autoanticuerpos no específicos

de órgano, básicamente ANA y/o ENA (el 15 frente al 50%)<sup>7</sup>. Finalmente, cabe destacar que, al igual que en la serie francesa<sup>13</sup> y en nuestro estudio previo, en el que se incluyó a pacientes italianos<sup>8</sup>, no hemos visto diferencias significativas entre los pacientes en función de la presencia o ausencia de IgG-NMO.

El estudio actual confirma que los IgG-NMO también pueden estar presentes en pacientes con MLE y NO aisladas pero, al igual que en otras publicaciones, sólo asociado a las formas recurrentes. Sin embargo, el porcentaje de detección en nuestro estudio (el 13 y el 4%, respectivamente) ha sido bajo. En series de MLE en las que el número de pacientes evaluados es menor (mediana, 13; intervalo, 6-29) la positividad descrita oscila entre el 38 y el 100%<sup>2,4,13,18,20</sup>. Sin embargo, llama la atención en estos estudios que el número de pacientes incluidos con NMO al menos duplica al de MLE, al contrario de lo que sucede en el presente trabajo, lo que indica una posible selección de la muestra de análisis. En cualquier caso, la ausencia de datos clínicos en esos estudios impide saber si nuestros pacientes son diferentes o no. En el caso de NO, dos estudios con 24 y 34 pacientes encuentran una positividad del 25 y el 20% respectivamente<sup>5,6</sup>. En ambos trabajos lo que destaca es que los pacientes seropositivos presentan un mayor número de brotes (media, 4) y mayor frecuencia de episodios graves (100%) que los pacientes de la presente serie (el 2 y el 70%, respectivamente).

Finalmente, debemos reconocer las limitaciones de este estudio, que por su naturaleza pueden haber influido en la interpretación de los resultados. Por ejemplo, sólo se obtuvo seguimiento del 68% de los pacientes, y esto puede influir en la sensibilidad de nuestra técnica para el diagnóstico de NMO. Sin embargo, este hecho no afecta a la especificidad, pues el seguimiento se obtuvo en el 100% de los casos positivos. El estudio se debe considerar transversal, pues en pocos casos se ha hecho un seguimiento evolutivo que pudiera haber cambiado el diagnóstico inicial, y en muchos casos el cuestionario se recibió una vez realizado el análisis, lo que puede haber influido en el diagnóstico final.

Tampoco se ha hecho una evaluación centralizada de pruebas como la RM, en la que el número y las características de las lesiones tienen gran valor diagnóstico para las entidades que nos ocupan, o que permita determinar si la calidad técnica de la RM utilizada ha sido adecuada para definir el resultado recogido en la encuesta.

En conclusión, en este estudio amplio y no seleccionado de pacientes con sospecha de NMO o enfermedades relacionadas no se han detectado falsos positivos. Son necesarios más estudios colaborativos diseñados para responder a las preguntas para las que el presente estudio no ha podido dar respuesta. Por ejemplo, si el resultado del análisis está influido por el estado clínico del paciente (en brote o en fase estable)<sup>21,22</sup> o si el estudio en paralelo del LCR puede aportar información adicional<sup>23</sup>.

## Agradecimientos

A Merçè Albà y Eva Caballero por su excelente trabajo en el laboratorio.

## Financiación

Este trabajo se ha realizado en parte gracias a la beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias, Madrid, España (AS; PI060070) y de la Red Española de Esclerosis Múltiple (REEM) (F.G., RD07/0060/0012; X.M., RD07/0060/0020; L.R.-T., RD07/0060/002).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Presentaciones

Este trabajo fue presentado en la LX Reunión Anual de la SEN.

## Bibliografía

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinstenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007;6:805-15.
2. 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.
3. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.* 2005;202:473-7.
4. Weinstenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol.* 2006;59:566-9.
5. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology.* 2008;70:2197-200.
6. De Seze J, Arndt C, Jeanjean L, Zephir H, Blanc F, Labauge P, et al. Relapsing inflammatory optic neuritis. *Neurology.* 2007;70:2075-6.
7. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinstenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006;66:1485-9.
8. Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, Tavolato B, Giometto B, Graus F, for the Spanish-Italian NMO study group. Revised diagnostic criteria for optic neuromyelitis (NMO): application in a series of suspected patients. *J Neurol.* 2007;254:1233-7.
9. 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.* 2002;125:1450-61.
10. Misu T, Fujihara K, Kakitja A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain.* 2007;130:1224-34.
11. Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Roemer SF, Fryer JP, Kryzer TJ, et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2007;69:2221-31.
12. Waters P, Vincent A. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: current status of the assays. *Int MS J.* 2008;15:99-105.
13. Marignier R, De Seze J, Vukusic S, Durand-Dubief F, Zephir H, Vermersch P, et al. NMO-IgG and Devic's neuromyelitis optica: a French experience. *Mult Scler.* 2008;14:440-5.
14. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinstenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999;53:1107-14.
15. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33:1444-52.
16. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50:121-7.
17. Zuliani L, López de Munain A, Ruiz Martínez J, Olascoaga J, Graus F, Saiz A. Anticuerpos IgG-NMO en la neuromielitis óptica: a propósito de 2 casos. *Neurología.* 2006;6:314-7.
18. Waters P, Jarius S, Littleton E, Leite MI, Jacob S, Gray B, et al. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol.* 2008;65:913-9.
19. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain.* 2007;130:1235-43.
20. Paul F, Jarius S, Aktas O, Bluthner M, Bauer O, Appellhans H, et al. Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Med.* 2007;4:e133.
21. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain.* 2008;131:3072-80.
22. Weinstock-Guttman B, Miller C, Yeh EA, Stosic M, Umhauer M, Batra N, et al. Neuromyelitis optica immunoglobulins as a marker of disease activity and response to therapy in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2008;14:1061-7.
23. Klawiter EC, Alvarez III E, Xu J, Paciorkowski AR, Zhu L, Parks BJ. NMO-IgG detected in CSF in seronegative neuromyelitis optica. *Neurology.* 2009;72:1101-3.

**Anexo** Lista de autores del Grupo Español de Neuromielitis Óptica

Hospital de Albacete, Albacete (B. Rallo); Hospital de Alcorcón, Madrid (J. Pardo); Hospital Arnau de Vilanova, Lleida (A. Quilez); Hospital de Basurto, Bilbao (A. Rodríguez-Antigüedad); Hospital de Bellvitge, Barcelona (L. Romero, T. Arbizu); Hospital de Cabueñes, Asturias (S. Rodríguez); Hospital Universitario de Canarias, Tenerife (P. de Juan Hernández); Hospital Central de Asturias, Asturias (C. Lahoz); Hospital Ciudad de Jaén, Jaén (J. Foronda); Hospital Clínica Moncloa, Madrid (M.E. García); Hospital Clínico San Carlos, Madrid (R. Arroyo, M. Bartolomé y V. de las Heras); Hospital Clínico de Valencia, Valencia (F. Coret); Hospital de Cruces, Bilbao (M. Mendibe); Hospital de la Cruz Roja Dos de Mayo, Barcelona (E. Moral); Hospital Donostia, San Sebastián (A. López de Munain y J. Olascoaga); Hospital de Elche, Alicante (D. Sola); Hospital Francisc de Borja, Valencia (L. Lacruz); Hospital de Fuenlabrada, Madrid (I. García Castañón); Hospital General de Elda, Alicante (J. Mallada); Hospital General de Valencia, Valencia (A. Cervelló); Hospital General Universitario de Alicante, Alicante (A. Pérez Sempere); Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona (C. Ramo); Hospital de Getafe, Madrid (A. Rueda); Hospital Gregorio Marañón, Madrid (C. de Andrés); Hospital Josep Trueta, Girona (L. Ramió-Torrentà); Hospital Juan Canalejo, La Coruña (M. Marín-Sánchez); Hospital La Fe, Valencia (B. Casanova y M.J. Magraner); Hospital La Paz, Madrid (L. Gabaldón); Hospital Línea de la Concepción, Cádiz (N. Segura); Hospital Lozano Blesa, Zaragoza (S. Santos); Hospital del Mar, Barcelona (E. Munteis); Hospital Marqués de Valdecilla, Santander (J. Infante); Hospital de Mataró, Barcelona (A. Cano); Hospital Miguel Servet, Zaragoza (R. Alarcia y J.R. Ara); Hospital de Navarra, Navarra (M. Bujanda); Hospital Dr. Negrín, La Palma (J.L. López Fernández); Hospital Parc Taulí, Barcelona (M. Marco y C. Prat); Hospital Príncipe de Asturias, Madrid (C.I. Gómez-Escalonilla y L. Rubio Perez); Hospital Reina Sofía, Córdoba (F. Sánchez López y C. Sánchez Ortiz); Hospital Reina Sofía de Tudela, Navarra (F. Jarauta); Hospital Río Carrión, Palencia (A.L. Guerrero); Hospital Del Río Hortega, Valladolid (M.I. Yugueros y M.A.Tola); Hospital Ruber Internacional, Madrid (A. Jiménez Huete); Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca (M. Alañá); Hospital San Jorge, Huesca (M. Bestué); Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona (J. Battle); Hospital Severo Ochoa de Leganés, Madrid (M. de Toledo); Hospital Txagorritxu, Vitoria (A.J. Ibáñez); Hospital Vall d'Hebron, Barcelona (A. Horga y X. Montalbán); Hospital de Valme, Sevilla (RF. Bolaños); Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia (J. Meca); Hospital Virgen del Camino, Navarra (E. Maravi); Hospital Virgen de la Luz, Cuenca (A. López Martínez); Hospital Virgen de la Victoria, Málaga (O. Hamad); Hospital Virgen de las Nieves, Granada (C. Arnal García); Hospital Virgen del Rocío, Sevilla (J.L. Casado y A. Uclés); Hospital Xeral de Vigo, Pontevedra (D. Muñoz); Hospital de Zumárraga, Guipúzcoa (F. Moreno Izco).