

<sup>1</sup>Departamento de Neurología, Hospital Base de Osorno, Escuela de Medicina, Universidad Austral de Chile, Osorno, Chile.

<sup>2</sup>Interno Medicina Universidad Austral de Chile.

Recibido el 16 de enero de 2016, aceptado el 29 de julio de 2016.

Correspondencia a:  
Dr. Felipe Suárez H.  
Guillermo Buhler 1765, Osorno, Chile.  
Teléfono: 64-2336308.  
felisuarez@gmail.com

## Neuromielitis óptica y lupus eritematoso sistémico en un hombre: Caso clínico

FELIPE SUÁREZ H.<sup>1</sup>, DANIELA URRUTIA E.<sup>1</sup>, FELIPE CANALES P.<sup>2</sup>, CAMILA GUTIÉRREZ O.<sup>2</sup>

### Neuromyelitis optica presenting concomitantly with systemic lupus erythematosus. Report of one case

*Neuromyelitis optica (NMO) is a severe demyelinating disease of the central nervous system, which preferentially attacks the optic nerve and spinal cord. It is associated with antibodies against aquaporin 4. Morbidity and mortality are higher than in multiple sclerosis and its treatment focuses on immunosuppressive drugs. Immunomodulators are contraindicated. We report a previously healthy 35-year-old man, presenting with NMO concomitantly with systemic lupus erythematosus. His evolution was torpid with three outbreaks in the 10 months after the diagnosis, requiring a first-line therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide and then a second-line therapy with rituximab.*

(Rev Med Chile 2016; 144: 1226-1229)

**Key words:** Lupus Erythematosus, Systemic; Neuromyelitis Optica.

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad desmielinizante recurrente que afecta preferentemente a la médula espinal y nervios ópticos, asociado a autoanticuerpos contra acuaporina-4. Tiene una alta morbilidad precoz y mortalidad debido a la severidad de sus recurrencias. Entre 25 y 30% muere a 5 años del inicio de la enfermedad, cerca de la mitad de los pacientes usará silla de rueda a 7 años de evolución y entre 60 y 70% evolucionará con amaurosis al menos de un ojo a 5 años plazo. El tratamiento inmunosupresor agresivo reduce dramáticamente las recurrencias hasta 6 veces<sup>1,2</sup>.

Los criterios actuales para diagnosticar una patología del espectro NMO son: la presencia de 1 característica central en conjunto con anticuerpo IgG antiacuaporina-4 positivo o 2 características centrales, si dichos anticuerpos están negativos o no se dispone de la técnica.

Dentro de las características centrales están:

neuritis óptica, mielitis longitudinal extensa de 3 o más segmentos, síndrome del área postrema, síndrome diencefálico agudo o narcolepsia con lesiones típicas de NMO en RM o finalmente una disfunción cerebral con imágenes típicas de NMO en resonancia magnética (RM). Además, debe descartarse: neurosarcooidosis, infecciones crónicas como VIH o neurosífilis y neoplasias o síndromes paraneoplásicos que imiten este cuadro<sup>3</sup>.

Aunque las complicaciones neurológicas del lupus eritematoso sistémico pueden ocurrir en más de 75% de los pacientes, la mielitis transversa es poco frecuente y ocurre en 1-2% de los pacientes con lupus<sup>4,5</sup>.

#### Caso clínico

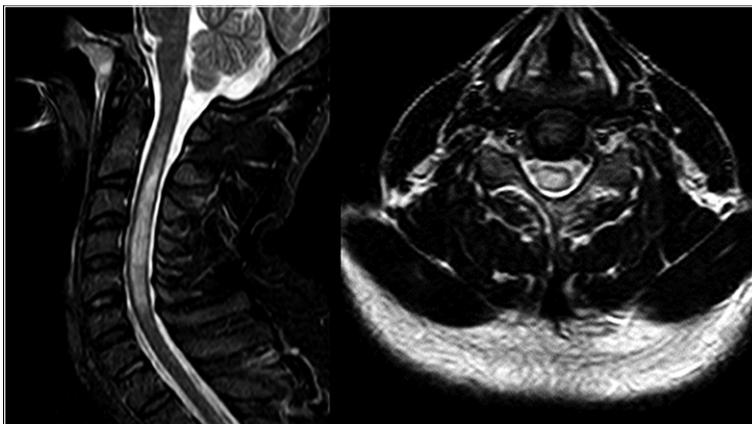
Presentamos el caso de un hombre de 35 años, sin antecedentes mórbidos, que debuta con

cuadro de 6 meses de evolución, caracterizado por sensación de corriente eléctrica al flectar el cuello (signo de Lhermitte) asociado a hemiparesia braquiocrural derecha M4+/5 los 5 últimos días. La RM de médula cervical demostró una extensa mielitis transversa de C2 a C6 con captación de gadolinio (Figura 1). El estudio reumatológico demostró: ANA (+) 1:1.280 patrón moteado con refuerzo perinuclear, anti-DNA de doble hebra (+) 1.046,5 UI/ml, anti-Sm/RNP 124 unidades, anti-Ro (+) 148 unidades, anti-La (+) 178 unidades, C3 y C4 bajos (86,7 y 9,7 mg/dl). Anti-Scl 70, Jo-1, anti-P-ribosomales y estudio de síndrome anti-fosfolípidos negativos. Destacó, además, linfopenia hasta 500/uL previo al tratamiento, siendo el resto del hemograma normal. No hubo manifestaciones clínicas, articulares ni renales. ELISA VIH (-), VDRL no reactivo. Evaluado por reumatólogo se diagnosticó lupus eritematoso sistémico (LES) con síndrome de Sjögren secundario. Se inició terapia con bolos de metilprednisolona 1 g ev al día por 5 días, con regular respuesta clínica por evolución a tetraparesia M4-/5, motivo por el cual se decidió iniciar pulsos de ciclofosfamida 1.000 mg ev, con buena respuesta (mínima paresia distal crural derecha). Tres meses posterior al diagnóstico presentó segundo brote caracterizado por neuritis óptica izquierda y ataxia propioceptiva, tratado con bolos de metilprednisolona 1 g ev al día por 5 días, con resolución completa de síntomas. Evolucionó con dolor neuropático, iniciando pregabalina hasta 450 mg y frecuentes espasmos flexores, tratados con baclofeno hasta 60 mg al día. Evaluado en forma ambulatoria al octavo mes de diagnóstico completó 8 ciclos

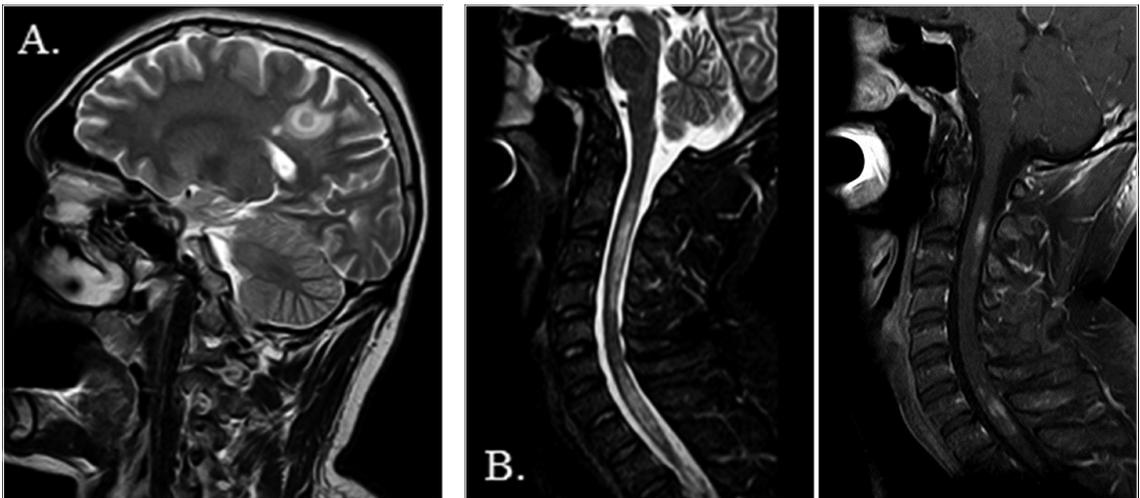
de ciclofosfamida (uno por mes), destacando notable mejoría en dolor neuropático, espasmos flexores, mínima paresia braquiocrural derecha y normalización del anticuerpo anti-DNA de doble hebra. RM cervical de control mostró hiperseñal remanente en cordones posteriores desde C2 a C4 y refuerzo puntiforme con gadolinio. Al décimo mes de diagnóstico presentó un tercer brote: ataxia propioceptiva y hemiparesia braquiocrural derecha M4-/5. Se realizó RM de cerebro y médula, donde se observaron hiperintensidades en T2 y FLAIR subcortical frontal izquierdo, con gadolinio se observó refuerzo nodular de la lesión precentral izquierda. A nivel de la medular se constataron focos de hiperseñal entre C2 y C5 y desde C6-C7 a T3. (Figura 2). Se ingresó a intermedio neurológico para pulso de metilprednisolona 1 g endovenoso por 5 días. Se discutió el caso entre los equipos de neurología y reumatología, decidiendo terapia de segunda línea con rituximab 700 mg ev el primer ciclo, posteriormente con ciclos cada 6 meses de 500 mg ev por vez, completando hasta el momento 3 ciclos de rituximab con buena respuesta clínica, caracterizada por mínima paresia crural derecha distal con agudeza visual conservada, con franca regresión de espasmos flexores.

### Discusión

Es de vital importancia distinguir si la mielitis que presenta un paciente con LES es secundaria a la NMO o esclerosis múltiple, ya que el tratamiento con interferones puede exacerbar la NMO o LES<sup>4</sup>.



**Figura 1.** RM médula cervical en secuencia T2 que muestra extensa mielitis entre C2 a C6.



**Figura 2.** **A)** RM de cerebro que muestra en un corte sagital en secuencia T2 una lesión hiperintensa concéntrica a nivel precentral izquierda. **B)** RM de médula en secuencia T2 que demuestra extensa mielitis entre C2 a C5 y C6 a T3, la cual se impregna tras el uso de gadolinio en parches.

Hay escasas publicaciones sobre NMO que se sobrepongan a enfermedades sistémicas o autoinmunes como LES, Sjögren, síndrome antifosfolípidos, tiroiditis o miastenias gravis<sup>6</sup>. El LES puede ser antecedente, cursar sus síntomas iniciales en conjunto con los de la NMO o puede desarrollarse a posterioridad de la NMO<sup>7</sup>.

Una de las manifestaciones con la cual cursó nuestro paciente fueron los espasmos tónicos dolorosos. Característicamente, la NMO, a diferencia de la esclerosis múltiple y la mielitis transversa idiopática, presenta tasas más altas de espasmos tónicos dolorosos (hasta 10 veces más frecuente), estos no son asociados a nuevos brotes y se manifiestan a menudo 1 a 2 meses posterior al primer episodio de mielitis, lo que lleva a plantear que la remielinización parcial o la conducción efáptica pueda causar estos espasmos. Característicamente responden a dosis bajas de inhibidores de canales de sodio como fenitoína y carbamazepina<sup>8</sup>.

No existen recomendaciones específicas para el tratamiento de casos de sobreposición de NMO y LES. Las altas dosis de corticoides seguidos por inmunosupresión por largos períodos con fármacos como azatioprina, mofetil micofenolato, metotrexato, parecen ser la terapia más efectiva para la prevención de ataques. En casos más resistentes se puede plantear en agudo el rescate con inmunoglobulina endovenosa o plasmáferesis y terapia

de mantención con rituximab, ciclofosfamida o combinaciones de rituximab más metotrexato<sup>1,3,4,6,7</sup>. Casos más extremos de NMO asociado a LES han respondido a dosis inmunoblásticas con ciclofosfamida en conjunto con factor estimulantes de colonias de granulocitos<sup>3,6</sup>.

Como situaciones especiales se han publicado 2 casos de LES con brotes de NMO durante el embarazo, requiriendo plasmáferesis, sin mayores inconvenientes, tanto para la madre como para el feto<sup>5,9</sup>. En casos de pacientes con NMO y LES, con brotes recurrentes que se embarazan, se ha optado por dejar como profilaxis tratamiento con prednisona en dosis bajas<sup>1,5,9</sup>. Además, otro caso particular fue un reporte de NMO y LES que cursó con 31 brotes en un período de 8,5 años; 15 de los cuales fueron durante la terapia con rituximab cada 6 meses (4 neuritis ópticas y 11 mielitis), lo que llevó a asociar rituximab a metotrexato (7,5 mg subcutáneo semanal), permitiendo un control adecuado de sus brotes. Este hecho plantea que la monoterapia con rituximab en paciente con NMO puede no ser suficiente en algunos pacientes<sup>10</sup>.

## Conclusiones

La NMO es una enfermedad desmielinizante agresiva y recurrente que afecta a la médula espinal y nervios ópticos, con alta tasa de morbilidad y

mortalidad, la cual requiere de inmunosupresión formal para lograr disminuir en forma significativa las recurrencias. Los espasmos flexores son frecuentes de encontrar asociados a la NMO y lo diferencia de la esclerosis múltiple o mielitis transversa idiopática. La sobreposición con enfermedades sistémicas o autoinmunes es muy infrecuente. El LES puede ser antecedente, cursar sus síntomas iniciales en conjunto con los de la NMO o desarrollarse a posterioridad de la NMO. No existen recomendaciones específicas para el tratamiento de casos de sobreposición de NMO y LES, siendo de primera línea el uso de corticoides a altas dosis seguido de inmunosupresión formal. En casos de falla a tratamiento de primera línea, se puede considerar el uso de ciclofosfamida, rituximab o combinaciones de rituximab más metotrexato. Casos más extremos de NMO asociado a LES han respondido a dosis inmunoablativas con ciclofosfamida en conjunto con factor estimulantes de colonias de granulocitos.

## Referencias

- Palace J, Leite I, Jacob A. A practical guide to the treatment of neuromyelitis optica. *Practical Neurology* 2012; 12: 209-14.
- Gibbs A, Moroney J, Folley-Nolan D, O'Connell P. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus: a case report. *Rheumatology* 2002; 41: 470-7.
- Wingerchuck DM, Banwell B, Bennett J, Cabre P, Carroll W, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 1-13.
- Birnbaum J, Kerr D. Devic's syndrome in a woman with systemic lupus erythematosus: diagnostic and therapeutic implications of testing for neuromyelitis optica IgG autoantibody. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 57: 347-51.
- Bonnet F, Mercié P, Morlat P, Hocke C, Vergnes C, Ellie E, et al. Devic's neuromyelitis optica during pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8: 244-7.
- Pólgar A, Rózsa C, Muller V, Matolsci J, Poór G, Virág Kiss E. Devic's syndrome and SLE challenges in diagnosis and therapeutic possibilities base on two overlapping cases. *Autoimmunity reviews* 2011; 10: 171-4.
- Jacobi C, Stingele K, Hartmann M, Storch-Hagenlocher B, Breitbart A, Wildemann B. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) as first manifestation of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 107-9.
- Kim SM, Go M, Sung JJ, Park K, Lee KW. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica. Incidence, diagnostic utility and clinical characteristics. *Arch Neurol* 2012; 69: 1026-31.
- Asgari N, Henriksen T, Petersen T, Lillevang S, Weinschenker B. Pregnancy outcome in woman with neuromyelitis optica. *Neurology* 2014; 83: 1576-7.
- Pellkofer H, Hohlfeld R, Kuempfel T. Thirty-one episodes of myelitis and optic neuritis in a woman with neuromyelitis optica and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 2010; 67: 779-80.