



# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

DEPARTAMENT DE MEDICINA  
FACULTAT DE MEDICINA, UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

## TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE  
LABORATORIO, RADIOLÓGICAS Y OFTALMOLÓGICAS  
DE PACIENTES AFECTOS DE NEURITIS ÓPTICA  
RETROBULBAR EN CONTEXTO DE PROCESOS  
INFLAMATORIOS DESMIELINIZANTES PRIMARIOS DEL  
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

**Presentada por:**

LAURA NAVARRO CANTÓ

Programa de Doctorado en Medicina

**DIRECTOR:** Dr. Bonaventura Casanova Estruch

**CO-DIRECTOR:** Dr. Roberto Gallego Pinazo

Valencia, Febrero de 2020









# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

DEPARTAMENT DE MEDICINA  
FACULTAT DE MEDICINA, UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

## **TESIS DOCTORAL**

ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE  
LABORATORIO, RADIOLÓGICAS Y OFTALMOLÓGICAS  
DE PACIENTES AFECTOS DE NEURITIS ÓPTICA  
RETROBULBAR EN CONTEXTO DE PROCESOS  
INFLAMATORIOS DESMIELINIZANTES PRIMARIOS DEL  
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

**Presentada por:**

LAURA NAVARRO CANTÓ

Programa de Doctorado en Medicina

**DIRECTOR:** Dr. Bonaventura Casanova Estruch

**CO-DIRECTOR:** Dr. Roberto Gallego Pinazo

Valencia, Febrero de 2020

**INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS**

**Director (es) / Codirector (es):**

1.- Apellidos y nombre: CASANOVA ESTRUCH, BONAVENTURA. N.I.F.: 24309835-P,  
Departamento/Instituto: NEUROLOGÍA Centro: HOSPITAL POLITÈCNIC UNIVERSITARI LA FE

2.- Apellidos y nombre: GALLEGO PINAZO, ROBERTO. N.I.F. 24379227-D,  
Departamento/Instituto: OFTALMOLOGÍA. Centro: HOSPITAL IMED VALENCIA Y HOSPITAL  
HLA MONCLOA

**Tutor (si procede)**

1.- Apellidos y nombre: CASANOVA ESTRUCH, BONAVENTURA. N.I.F.: 24309835-P  
, Departamento/Instituto: NEUROLOGÍA Centro: HOSPITAL POLITÈCNIC UNIVERSITARI LA FE

Directores y tutor, respectivamente, de la tesis doctoral: “Estudio de las características clínicas, de laboratorio, radiológicas y oftalmológicas de pacientes afectos de neuritis ópticas retrobulbar en contexto de procesos inflamatorios desmielinizantes primarios del sistema nervioso central”

de Dña.LAURA NAVARRO CANTÓ

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe **FAVORABLE** para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

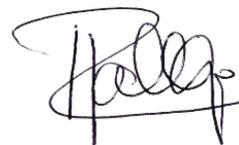
Fecha: 07 DE ENERO DE 2020

Fdo.:  
Dr. Casanova Estruch



Director y tutor

Fdo.:  
Dr. Gallego-Pinazo



Co-Director

**ESCUELA DOCTORAL  
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

*A tú, mamá, incondicional sempre al meu costat.*

## AGRADECIMIENTOS

A Ventura, por creuar-te en el camí, per creure d'alguna forma en mí, per ensenyar-me tant. Encara que la meua timidesa no em deixi mostrar més de mí, t'estaré eternament agraïda.

Al Dr. Roberto Gallego, por tu disposición, amabilidad y ayuda.

A la oftalmóloga Angélica de Freytas, por todos los estudios oftalmológicos realizados.

A Lola Sola, mi compañera, y amiga. Por apoyarme siempre y decirme las palabras que necesito escuchar.

A todos mis compañeros de Elche, por compartir conmigo el día a día y siempre enriquecerlo.

Al Dr Ramón Villaverde, por tu generosidad, por estar ahí siempre.

A los pacientes que han participado en el estudio, por supuesto.

A mi prima Loles, porque el cariño que siento hacia ella me llevó por este camino que tanto me llena personal y profesionalmente.

A mi tía Carmen, por guardarme el maletín de médico desde que yo tenía 7 años.

A mi tío Coke, que me ha apoyado siempre, y que me ha hecho sentir orgullosa cada día en el hospital de Elche.

A mi hermana Patri, porque desde que me acuerdo estás ahí y ahí quiero que sigas.

A mi amiga Alicia, por las conversaciones diarias de camino al hospi y de vuelta a casa, por mil momentos.

A mi familia política, por todo su apoyo siempre.

Als meus pares, m'heu donat tot en esta vida, gràcies per fer de mi sempre una millor persona. Al meu germà Jesús, no et pots imaginar lo que t'admire i et vull; i a ti Gloria, por hacerlo feliz.

A tú, Luismi, el meu company de vida, per estar al meu costat, per fer-me feliç.

Al meu fill, Joan, gràcies per regalar-me el temps per a fer aquest projecte, a tú t'ho dedique tot.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>Lista de abreviaturas.....</b>	<b>12</b>
<b>Índice de figuras, tablas, imágenes y esquemas.....</b>	<b>15</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>21</b>
<b>1.1. Neuritis óptica.....</b>	<b>22</b>
1.1.1. Concepto.....	22
1.1.2. Clasificación.....	22
1.1.2.1. NO inflamatorias.....	24
1.1.2.1.1. Sarcoidosis.....	24
1.1.2.1.2. Enfermedades sistémicas.....	25
1.1.2.1.3. Retinopatía autoinmune .....	25
<b>1.2. Neuritis óptica retrobulbar idiopática.....</b>	<b>26</b>
1.2.1. Epidemiología .....	26
1.2.2. Características clínicas.....	27
1.2.3. Diagnóstico.....	29
1.2.4. Tratamiento.....	30
1.2.5. Pronóstico visual.....	31
1.2.6. Historia natural .....	32
1.2.6.1. NOR idiopática monofásica.....	33
1.2.6.2. Riesgo de recurrencia.....	33
<b>1.3. Neuritis óptica potencialmente recidivante en el contexto de otras enfermedades:.....</b>	<b>34</b>
<b>1.3.1. Esclerosis múltiple.....</b>	<b>34</b>
1.3.1.1. Síndrome clínico aislado.....	35
1.3.1.2. Riesgo de conversión a EMCD.....	35
1.3.1.3. Evaluación de la discapacidad en la EM.....	40
1.3.1.4. Neuroimagen en la EM.....	44
1.3.1.5. Atrofia cerebral.....	45
1.3.1.6. Pronóstico.....	47
<b>1.3.2. Espectro de Neuromielitis óptica.....</b>	<b>48</b>
1.3.2.1. Neuritis óptica.....	48
1.3.2.2. Diagnóstico.....	50
1.3.2.2.1. Estudio de LCR.....	50

1.3.2.2.2.	Determinación IgG NMO.....	50
1.3.2.2.3.	Características radiológicas.....	51
1.3.2.2.4.	Atrofia cerebral.....	52
1.3.2.3.	Criterios diagnósticos.....	53
1.3.2.4.	Tratamiento.....	56
<b>1.3.3.</b>	<b>Enfermedades asociadas a anticuerpos anti-MOG.....</b>	<b>56</b>
1.3.3.1.	Relevancia de Ac anti-MOG en la población adulta.....	57
1.3.3.2.	NO asociada a Ac anti-MOG.....	60
1.3.3.3.	Diagnóstico.....	61
1.3.3.3.1.	Estudio de LCR.....	61
1.3.3.3.2.	Características radiológicas .....	62
1.3.3.3.3.	Determinación IgG MOG .....	63
1.3.3.4.	Pronóstico.....	64
1.3.3.5.	Tratamiento.....	65
1.3.4.	NO recurrente de etiología desconocida.....	66
1.3.5.	Encefalitis aguda diseminada.....	72
<b>1.4.</b>	<b>Tomografía de coherencia óptica.....</b>	<b>73</b>
1.4.1.	Fundamento.....	73
1.4.2.	OCT en enfermedades desmielinizantes.....	76
<b>2.</b>	<b>Hipótesis.....</b>	<b>81</b>
<b>3.</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>85</b>
<b>4.</b>	<b>Metodología .....</b>	<b>89</b>
<b>5.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>103</b>
5.1.	Descripción muestra completa.....	105
5.2.	Resultados en relación con el objetivo principal:	
5.2.1.	Descripción y comparativa por grupos diagnósticos.....	109
5.2.1.1.	Características demográficas, clínicas y paraclínicas.....	109
5.2.1.2.	Volumetría.....	115
5.2.1.3.	Tomografía de coherencia óptica.....	117
5.2.2.	Descripción y comparativa por grupos grupos diagnósticos solo casos.....	120
5.2.2.1.	Características demográficas, clínicas y paraclínicas.....	120
5.2.2.2.	Volumetría .....	125
5.2.2.3.	<b>Tomografía de coherencia óptica.....</b>	<b>127</b>
5.3.	Descripción y comparativa casos/controles.....	131

5.3.1. Grupo NMO.....	131
5.3.2. Grupo EM.....	133
5.4.Descripción y comparativa subgrupos diagnósticos.....	133
5.4.1.1. Características demográficas, clínicas y paraclínicas.....	133
5.4.1.2. Volumetría .....	138
5.4.1.3. Tomografía de coherencia óptica.....	139
5.5. Pacientes con Ac anti-MOG positivos.....	141
5.5.1. Descripción de la muestra.....	141
5.5.2. Comparativa.....	143
5.6.Correlaciones.....	148
5.6.1. Serie completa.....	148
5.6.2. Por grupos diagnósticos .....	151
<b>6. Discusión.....</b>	<b>165</b>
6.1.Variables demográficas y clínicas.....	168
6.2.Variables paraclínicas.....	177
6.3.Variables volumétricas.....	181
6.4.Variables tomográficas.....	186
6.5.Limitaciones del estudio.....	191
6.6.Futuras investigaciones. ....	193
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>195</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>201</b>
<b>9. Artículo publicado.....</b>	<b>223</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

Ac: Anticuerpos.

AQP4: Aquoporiina-4

AV: agudeza visual

AZA: Azatioprina

BOC: bandas oligoclonales

BPF: Fracción de parénquima cerebral (del inglés Brain Parenchymal fraction)

CBA: cell-based assay

CNFRp o RNFL: capa de las fibras nerviosas de la retina peripapilar

CNFRp T: Espesor medio en el cuadrante temporal

CNFRp S: Espesor medio en el cuadrante superior

CNFRp N: Espesor medio en el cuadrante nasal

CNFRp I: Espesor medio en el cuadrante inferior

CGR o CGL: capa de células ganglionares de la retina.

Cols: colaboradores (o al.)

CRION: Neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica

DIS: Diseminación en tiempo

DIT: Diseminación en espacio

DR: Difusividad radial

FA: Fracción de anisotropía

EDSS: Expanded Disability Status Scale de Kurtzke (escala de discapacidad).

EM: Esclerosis múltiple

EMAD: Encefalomiелitis aguda diseminada

EMCD: Esclerosis múltiple clínicamente definida

EMRR: Esclerosis múltiple remitente-recurrente

EMSP: Esclerosis múltiple secundaria progresiva

EMPP: Esclerosis múltiple primaria progresiva

Gd: Gadolinio

HD: hemisferio derecho

HI: hemisferio izquierdo

Ig: Inmunoglobulina

IGIV: Inmunoglobulinas intravenosas

ISNT: Inferior-superior-nasal-temporal

Iv: intravenosa  
LCR: Líquido cefalorraquídeo  
MCF: Micofenolato  
MP: Metilprednisolona  
MOG: Glicoproteína de la mielina oligodendrocitaria  
MT: mielitis transversa  
MTLE: Mielitis transversa longitudinalmente extensa  
NfL: Neurofilamentos  
NMO: Neuromielitis óptica  
NMOSD: Trastornos del espectro de NMO  
NO: Neuritis óptica (o NOR: neuritis óptica retrobulbar)  
NOB: NO bilateral  
NOR: Neuritis óptica recurrente  
NORI: NOR idiopática  
ONTT: ensayo de tratamiento de neuritis óptica  
OCT: Tomografía de coherencia óptica  
PCVC: porcentaje de cambio del volumen cerebral  
PET-TC: tomografía computarizada por emisión de positrones  
PL: Punción lumbar  
PLEX: recambio plasmático.  
PO: Prednisona oral  
RION: Neuropatía óptica idiopática recurrente  
SB: sustancia blanca  
RM: Resonancia magnética  
RTX: Rituximab  
SCA: Síndrome clínico aislado (o CIS del inglés *clinically isolated syndrome*)  
*SD-OCT: Spectral-domain OCT*  
SG: sustancia gris  
SF: sistema funcional  
SNC: Sistema nervioso central  
T2: Secuencia de resonancia ponderada o potenciada en T2  
T1: Secuencia de resonancia ponderada o potenciada en T1  
TD-OCT: Time-domain OCT  
TEV: Tiempo de evolución

TME: Tratamiento modificador de la enfermedad

VCT: volumen cerebral total

VT: volumen tálamos

VSGT: volumen sustancia gris cortical total

VFSS: Visual Functional System Score

Vs: Versus

## ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS, IMÁGENES Y ESQUEMAS

### FÍGURAS

**Figura 1:** Nueva clasificación fenotípica de la EM.

**Figura 2:** Distribución por grupo diagnósticos.

**Figura 3:** EDSS inicial por grupos diagnósticos.

**Figura 4:** EDSS actual por grupos diagnósticos.

**Figura 5:** Hallazgos RM cerebral inicial por grupos diagnósticos.

**Figura 6:** Hallazgos RM cerebral actual por grupos diagnósticos.

**Figura 7:** Diagrama cajas BPF% grupos diagnósticos.

**Figura 8:** Diagrama de cajas CNFRp grupos diagnósticos.

**Figura 9:** Espesor cuadrantes CNFRp.

**Figura 10:** Diagrama de cajas AV inicial por grupos diagnósticos.

**Figura 11:** Diagrama de cajas AV actual por grupos diagnósticos.

**Figura 12:** Diagrama de cajas BPF% grupos diagnósticos.

**Figura 13:** Espesor cuadrantes CNFRp.

**Figura 14:** Diagrama de cajas Espesor medio CNFRp por casos y controles: grupo NMOSD y grupo EM.

**Figura 15:** Diagrama de cajas AV inicial por subgrupos diagnósticos.

**Figura 16:** Diagrama de cajas AV actual por subgrupos diagnósticos.

**Figura 17:** Diagrama de cajas espesor medio CNFRp por subgrupos diagnósticos.

**Figura 18:** Diagrama de cajas espesor macular total por subgrupos diagnósticos.

**Figura 19:** Diagrama de cajas BPF% por subgrupos diagnósticos.

**Figura 20:** Correlación espesor medio CNFRp con AV más reciente.

**Figura 21:** Correlación espesor medio CNFRp con AV más reciente.

**Figura 22:** Correlación BPF-espesor medio CNFRp.

### TABLAS

**Tabla 1:** Historia natural de la neuritis óptica. Riesgo EMCD.

**Tabla 2:** Criterios diagnósticos McDonald 2010 y 2017.

**Tabla 3:** Sistemas funcionales.

**Tabla 4:** Expanded Disability Status Scale (EDSS).

**Tabla 5:** Factores mal pronóstico de la EM.

**Tabla 6:** Criterios diagnósticos NMO y Espectro NMO.

**Tabla 7:** Criterios diagnósticos NMOSD en adultos.

**Tabla 8:** Resumen neuritis ópticas inflamatorias.

**Tabla 9:** Características demográficas, clínicas, volumétricas y oftalmológicas de toda la serie.

**Tabla 10:** Características demográficas, clínicas y paraclínicas por grupos diagnósticos.

**Tabla 11:** Valores medios de volumetría por grupos diagnósticos.

**Tabla 12:** Resultados OCT por grupos diagnósticos.

**Tabla 13:** Características demográficas, clínicas y paraclínicas por grupos diagnósticos

**Tabla 14:** Tratamiento por grupos diagnósticos.

**Tabla 15:** Valores medios de volumetría por grupos diagnósticos.

**Tabla 16:** Valores tomográficos ojos con antecedentes de NO por grupos diagnósticos.

**Tabla 17:** Resultados del post-análisis estadístico mediante la prueba U de Mann-Whitney para ver donde se encuentran las diferencias observadas.

**Tabla 18:** Comparación del espesor CNFRp en función del número de NO por grupos diagnósticos.

**Tabla 19:** Características significativas entre casos y controles grupo NMOSD.

**Tabla 20:** Características demográficas subgrupos diagnósticos.

**Tabla 21:** Características de las NO subgrupos diagnósticos.

**Tabla 22:** Resultados del post-análisis estadístico mediante la prueba U de Mann-Whitney para ver donde se encuentran las diferencias observadas.

**Tabla 23:** Características paraclínicas subgrupos diagnósticos.

**Tabla 24:** Resultados volumetría por subgrupos diagnósticos.

**Tabla 25:** Resultados OCT por subgrupos diagnósticos.

**Tabla 26:** Resultados del post-análisis estadístico mediante la prueba U de Mann-Whitney para ver donde se encuentran las diferencias observadas.

**Tabla 27:** Características pacientes con Ac anti-MOG positivos.

**Tabla 28:** Comparativa subgrupos diagnósticos.

**Tabla 29:** Resultados del post-análisis estadístico mediante la prueba U de Mann-Whitney para ver donde se encuentran las diferencias observadas.

**Tabla 30:** Correlaciones serie completa.

**Tablas 31 y 32:** Correlaciones grupo NMOSD.

**Tablas 33 y 34:** Correlaciones grupo NOR.

**Tablas 35 y 36:** Correlaciones grupo NOR.

## **IMÁGENES**

**Imagen 1:** Glicoproteínas de la mielina.

**Imagen 2:** Principios técnicos de la tomografía de coherencia óptica.

**Imagen 3:** Corte tomográfico de alta definición ojo sano.

**Imagen 4:** Anticuerpos IgG MOG detectados con ensayo basado en células (CBA).

**Imagen 5 y 6:** Informe con el resultado de proceso de segmentación automático Neuroquant®.

**Imagen 7:** Modelo Cirrus SD-OCT.

**Imagen 8:** Formato impresión protocolo Optic Disc Cube 200x200.

## **ESQUEMAS**

**Esquema 1:** Distribución número de pacientes en grupos diagnósticos y subgrupos en función del antecedente de NO y/o seroestatus.

**Esquema 2:** Distribución número de ojos por grupos diagnósticos con y sin antecedentes de NO.

*“Pude ver tan lejos porque subí a hombros de gigantes”*

Isaac Newton, 1676





# 1. INTRODUCCIÓN

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. NEURITIS ÓPTICA

### 1.1.1. CONCEPTO

La neuritis óptica se define como un proceso inflamatorio que afecta al nervio óptico, que generalmente se presenta como una disminución de la agudeza visual (AV) unilateral de instauración subaguda en horas o días, alteración en la percepción de los colores y dolor periocular (1,2).

En función de donde se localice la inflamación, distinguimos las papilitis, cuando se localiza en la porción intraocular del nervio y se caracteriza por edema del disco óptico, y las neuritis retrobulbares cuando se localiza en la porción más posterior en las que el fondo de ojo suele ser normal. Cuando la inflamación afecta a la vaina del nervio óptico se conoce con el nombre de perineuritis óptica, un trastorno inflamatorio raro idiopático en la mayoría de los casos, aunque también puede ser secundario a procesos inflamatorios o infecciosos (3). Clínicamente puede ser indistinguible de la NOR y los hallazgos en RM permiten hacer el diagnóstico diferencial, observando una captación de gadolinio circunferencial respetando el nervio óptico en la perineuritis óptica (3).

Puede tener un curso monofásico o recurrente y se puede presentar de forma aislada (NO idiopática) o formar parte de una gran variedad de enfermedades (autoinmunes sistémicas, infecciosas, post-vacunales, tóxico-metabólicas, granulomatosas, etc.). La etiología más habitual es la desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), frecuentemente en el contexto de una esclerosis múltiple (EM) (1). Además de la EM, los trastornos del espectro de la Neuromielitis óptica (NMOSD) y la neuropatía óptica recurrente (NOR) son otras enfermedades desmielinizantes en las que la NO es un proceso potencialmente recidivante (4,5) .

### 1.1.2. CLASIFICACIÓN

Existe poco consenso acerca de una nosología sistemática para la neuritis óptica. La neuritis óptica se divide tradicionalmente por motivos clínicos en formas típicas y atípicas, y se entiende que la neuritis óptica típica es la que generalmente se asocia con EM y se considera un síndrome desmielinizante con riesgo de conversión a EM en poblaciones blancas (6). Un método alternativo clasifica la neuritis óptica por causa.

### Clasificación etiológica de las neuropatías ópticas (2):

- Neuropatías ópticas inflamatorias:
  - NOR Idiopática monofásica
  - NOR en el contexto de Esclerosis múltiple
  - NOR en el contexto del Espectro de neuromielitis óptica, con anticuerpos anti-Aquaporina (AQP-4) o seronegativa)
  - NOR asociada a anticuerpos anti-glicoproteína de la mielina oligodendrocitaria (MOG)
  - NOR idiopática recurrente (RION)
  - NOR idiopática crónica recurrente (CRION)
  - Encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD)
  - Vasculitis y enfermedades del tejido conectivo: Sarcoidosis, Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, síndrome de Sjögren, granulomatosis de Wegener, Enfermedad de Behçet.
  - Infecciosa/Parainfecciosa/posvascunal
  - Autoinmune/Paraneoplásica
- Neuropatías ópticas no inflamatorias:
  - Causa vascular:
    - Neuropatía óptica isquémica posterior
    - Neuropatía óptica isquémica anterior (arterítica y no arterítica)
    - Vasoespasmo retiniano
    - Síndrome de Susac
  - Hereditaria:
    - Neuropatía óptica hereditaria de Leber
    - Otras causas de atrofia óptica hereditaria (OPA1 (optic atrophy), OPA3, Wolfram/DIDMOAD (Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness))
  - Tóxico-metabólica:
    - Carencial: vitamina B12, folato, cobre
    - Tóxicos: tabaco, alcohol, plomo, metanol, tolueno
    - Fármacos: etambutol (más habitual), cloranfenicol, ciclosporina, Vitamina A, estreptomycin, isoniazida, penicilamina, digitálicos,

- cloroquina, tetraciclina, infliximab, bevacizumab, sildenafil, vigabatrina, clorpromacina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo
- Radiación ionizante
- Causa compresiva:
  - Oftalmopatía distiroidea
  - Tumores
  - Abscesos, mucocelos
  - Aneurismas arteriales
  - Hipertensión intracraneal idiopática
- Causas oftalmológicas:
  - Coriorretinopatía serosa central
  - Otros trastornos oftalmológicos (uveítis, maculopatías, defectos de refracción, drusas en el nervio óptico, glaucoma, distrofia de conos y bastones)
- Traumáticas

### 1.1.2.1. NEUROPATÍAS ÓPTICAS INFLAMATORIAS

#### 1.1.2.1.1. Sarcoidosis

La afectación ocular en la sarcoidosis es relativamente común (20%), pero la afectación de la vía visual anterior ocurre solo en 1 a 5% (7). Sin embargo, la afectación del nervio óptico es una presentación frecuente de la neurosarcoidosis (8). En el contexto de una sarcoidosis conocida, el diagnóstico es sencillo, pero muchos casos se producen en ausencia de sarcoidosis conocida, y se etiquetan incorrectamente de NO idiopática desmielinizante (9).

La NO sarcoidea se presenta a una edad media de 40 años, y es más frecuente en mujeres. Solo un 25% de los casos son unilaterales, y 2/3 de los pacientes tienen defecto pupilar aferente. La pérdida de visión suele ser subaguda, en ocasiones durante varios meses. La AV en la presentación varía desde 50/60 hasta no percepción de luz, pero lo más común es que la AV sea inferior a 20/60. El dolor se presenta en un 10% de los casos, al igual que las fotopsias. Es frecuente la discromatopsia. Aproximadamente el la mitad de los pacientes tienen palidez del disco óptico en el momento de la presentación, pero otras anormalidades son comunes como el edema del nervio óptico, periflebitis y

granuloma, solo 10% tienen un fondo de ojo normal (7,8,10). la captación de gadolinio del nervio óptico en todo su trayecto, así como de las meninges y/o otros pares craneales es altamente sugestivo de sarcoidosis. La mayoría de los pacientes presentan corticodpendencia, con respuesta a los corticoides y recurrencia precoz en la retirada de los mismos (8), característica que en ocasiones hace indistinguible la NO sarcoidea del CRION.

### 1.1.2.1.2. Enfermedades sistémicas

Las enfermedades del tejido conectivo pueden presentar NO durante su evolución: Lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome antifosfolípido primario, el síndrome de Sjögren o la enfermedad de Beçhet. Puede ser incluso la primera manifestación de la enfermedad. Suele ser unilateral, y para distinguirla de otras etiologías será necesario recurrir a prueba complementarias (RM encefálica y medular, estudio de LCR y lo más importante detección de autoanticuerpos en suero) (1,2).

### 1.1.2.1.3. Retinopatía autoinmune/paraneoplásica

Son extremadamente infrecuentes. Es más frecuente la afectación de ambos nervios ópticos (11), pero puede presentarse de forma monocular y ser erróneamente diagnosticada de NO idiopática (12).

Hay tres condiciones autoinmunes que pueden afectar a la retina: la retinopatía asociada al cáncer, la retinopatía asociada al melanoma y retinopatía autoinmune no neoplásica (la mayoría)(13). La mayoría de los pacientes de retinopatía autoinmune desarrollan cuadro agudo de fotopsias seguido de otros síntomas en función del fotoreceptor que esté afectado. La fotosensibilidad, la AV anormal, la discromatopsia y el escotoma central son características asociadas a la disfunción de los conos; mientras que la ceguera nocturna, la adaptación prolongada a la oscuridad y los escotomas periféricos son características de la disfunción de los bastones. La pérdida de visión típicamente progresa durante varios meses, en el examen ocular no hay inflamación, pero la electroretinografía es muy anormal. Con el tiempo la retina puede despigmentarse (14).

La retinopatía asociada con el cáncer está más comúnmente asociada con el carcinoma de células pequeñas del pulmón, pero puede desarrollarse en tumores malignos ginecológicos, mamarios, endocrinos, colónicos y otros. La retinopatía asociada al melanoma ocurre con más frecuencia en pacientes con un diagnóstico establecido de

melanoma, pero ambas afecciones pueden desarrollarse antes del diagnóstico de la malignidad subyacente (13). Es importante destacar que los pacientes con todos los tipos de retinopatía autoinmune pueden responder a la inmunosupresión y es más probable una buena recuperación si el tratamiento se inicia de forma precoz.

### 1.2. NEURITIS ÓPTICA RETROBULBAR IDIOPÁTICA

#### 1.2.1. EPIDEMIOLOGÍA

La NOR idiopática es la causa más común de pérdida de visión aguda unilateral en adultos jóvenes (15-45), especialmente en mujeres (1). Los datos epidemiológicos sobre la incidencia de NO son controvertidos, y las tasas de incidencia publicadas oscilan entre 0,56 y 5,1 casos habitantes-año. Martínez-Lapiscina et al., en uno de los trabajos epidemiológicos más recientes, han encontrado un aumento de la incidencia, con una tasa de incidencia media anual de 5,36 casos por 100.000 personas / año durante el período 2008-2012, y una prevalencia media anual de 7,87 casos por 100.000 habitantes (15). Para los autores, este aumento podría estar en relación a una evolución en los criterios diagnósticos de EM, factores relacionados con la latitud, inclusión de casos de NO en contexto de enfermedades desmielinizantes no incluidos en estudios previos, y posiblemente también a un aumento real de incidencia (15).

La NO se presenta en todo el mundo, con variaciones en su frecuencia según la baja o alta prevalencia de las enfermedades a las que se asocia en cada zona. De forma que en poblaciones de latitudes más altas la incidencia es mayor, y en regiones más cercanas al ecuador es menor, de igual modo que ocurre en la EM (2,16,17). Los resultados de un metaanálisis de neuritis óptica en el hemisferio norte mostraron tasas mayores en latitudes más altas, durante la primavera y en personas de ascendencia del norte de Europa (18,19). Como en la mayoría de la enfermedades autoinmunes existe un predominio femenino aunque la proporción de hombres es ligeramente mayor en las cohortes japonesas (1:1.22) que en las cohortes europeas (1:3) (16,17).

En adultos, la incidencia de neuritis óptica simultánea bilateral simultánea en poblaciones blancas es baja (20). Esta presentación es más común en niños de 12 a 15 años y también se ha descrito una mayor frecuencia en asiáticos y negros de Sudáfrica (2,21).

### 1.2.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS TÍPICAS

La NOR idiopática es una neuropatía óptica inflamatoria aislada secundaria a desmielinización. Habitualmente se presenta como una disminución de la agudeza visual (AV) unilateral de instauración subaguda en horas o días, alteración en la percepción de los colores y dolor periocular (1). La mayor parte de la información acerca de las características clínicas de la neuritis óptica proviene de la experiencia inicial y el seguimiento a largo plazo del ensayo de tratamiento de neuritis óptica (ONTT) . El ONTT es uno de los registros más importantes de NO, se trata de un estudio aleatorizado y multicéntrico, diseñado inicialmente para comparar los beneficios del tratamiento con metilprednisolona intravenosa versus placebo en 457 pacientes con NO (22). La mayoría de los pacientes eran mujeres (77%), blancos (85%) y con una media de edad de 32 años (22). El dolor y la disminución de agudeza visual son los dos síntomas más frecuentes en el registro ONTT (22) .

En adultos, la mayoría de los casos de NORI son unilaterales (1). Cuando se produce una presentación bilateral simultánea hay que considerar otras causas menos frecuentes desmielinizantes como los trastornos del espectro de la NMO, CRION, NO tóxico-metabólicas o la neuropatía óptica hereditaria de Leber (25,26). Los pacientes con NO típica a menudo refieren pérdida de visión subaguda que empeora en horas o días. Más del 90% de los pacientes experimentan dolor en la primera o segunda semana del inicio de los síntomas, frecuentemente provocado por los movimientos oculares (22,27). El dolor suele acompañar cronológicamente a la pérdida de agudeza visual y mejorar junto a ésta (22,27). La severidad de la pérdida visual puede variar desde leve hasta la no percepción de la luz (26). Existe una gran variabilidad interindividual en cuanto a la severidad, y el nadir se suele alcanzar a las 2 semanas, la intensidad de la pérdida visual varía en la mayoría entre 20/25 y 20/190, con una media de 20/60 (1,2,28). En el grupo placebo del ONTT, la agudeza visual media en los ojos afectados fue de 20/60 en la línea de base, pero mejoró a 20/25 el día 15 y a 20/20 al mes de seguimiento (28). El empeoramiento más allá de una semana o el fracaso de la recuperación en las cuatro semanas debe hacer considerar otros diagnósticos (1,29). El defecto del campo visual se presenta habitualmente como un escotoma central (1). Sin embargo en la cohorte ONTT se identificaron un espectro más amplio de patrones que incluían defectos difusos y focales (22,30).

La discromatopsia o disminución para la visión de los colores se observó en el 88 % de los pacientes de la cohorte ONTT (30). Es un síntoma muy específico de la patología del nervio óptico, sobre todo para el color rojo, que suele aparecer de forma precoz, en algunos pacientes incluso antes de la disminución de la agudeza visual (2).

Hasta un tercio de los pacientes puede ver fotopsias en el ojo afecto (30); aunque si se describen múltiples destellos debería alertar de un posible “imitador retiniano” (26).

En pacientes con afectación unilateral, puede apreciarse un defecto pupilar aferente o pupila de Marcus Gunn en el ojo afecto, un indicador bastante sensible de patología de la vía visual anterior. En ocasiones puede detectarse incluso cuando la AV es normal siempre y cuando el ojo contralateral esté sano (1,2). Al iluminar la pupila de un ojo a otro, la pupila del ojo afecto en vez de contraerse se dilata, por ello recibe el nombre de respuesta paradójica a la luz (1). En casos de afectación bilateral asimétrica, el defecto pupilar aferente relativo puede detectarse en el ojo con mayor afectación; y no se detectará si el grado de afectación es similar en ambos nervios ópticos (26).

El disco óptico es normal en dos tercios de los pacientes (NOR) (27), en el otro tercio de los pacientes puede observarse en el fondo de ojo papilitis con papiledema, borrando los márgenes del disco y con dilatación venosa (2,30). La papilitis es más común en niños menores de 14 años, y en ciertos grupos étnicos (negros sudafricanos y asiáticos surorientales (21).

La mayoría de los pacientes recupera la AV, pero síntomas sutiles pueden persistir. En pacientes con antecedentes de NOR, en contexto de aumento de la temperatura corporal por calor, ejercicio físico, fiebre, etc. se pueden producir exacerbaciones autolimitadas de la visión, es lo que se conoce como fenómeno de Uhthoff; este fenómeno refleja los cambios en la velocidad de conducción provocados por la temperatura en el nervio óptico desmielinizado (2).

Tras la recuperación visual completa desde el punto de vista subjetivo, existen una serie de signos clínicos que pueden persistir, como la palidez papilar en el fondo de ojo, alteración de potenciales evocados o atrofia de la retina en la tomografía de coherencia óptica (30). Estos signos, en pacientes sin antecedentes clínicos de NO, nos sugerirán un ataque previo subclínico, lo que puede apoyar el diagnóstico de EM por diseminación espacial y temporal(2).

### 1.2.3. DIAGNÓSTICO

Una aproximación diagnóstica precisa, rápida y eficiente se puede conseguir con una adecuada anamnesis y una exploración física orientada a la búsqueda de datos característicos de los posibles diagnósticos diferenciales de una NO. El examen del fondo de ojo es imprescindible. En general en el caso de un niño de corta edad las causas más frecuentes son las infecciosas y postinfecciosas, en una mujer joven habría que descartar enfermedades reumáticas y sobre todo EM. Cuando la NO es bilateral y simultánea los diagnósticos más probables son la EMAD, NO de Leber, CRION y NMOSD (2).

La resonancia magnética (RM) del nervio óptico con gadolinio, aunque generalmente no es necesaria para el diagnóstico, puede mostrar inflamación del NO hasta en un 95% de los pacientes con NO. La extensión longitudinal de afectación del NO en RM se correlaciona con discapacidad y peor pronóstico visual (31), en la NOR asociada a la EM la extensión suele ser corta comparada con la NO asociada a autoanticuerpos (32). La RM cerebral en la neuritis óptica típica puede ayudar a estratificar el riesgo futuro de conversión a EM. La prevalencia de lesiones en sustancia blanca varía sustancialmente entre los pacientes con NO (del 23 al 75%) (31). En el ONTT, casi el 40% de los pacientes tenía lesiones en RM, pero estos hallazgos pueden orientar también a otras etiologías (EMAD, NMOSD, etc.) (33). El rendimiento de la RM medular es bajo en pacientes no seleccionados. Se han demostrado anomalías en la RM medular solo en un 4% de pacientes con NO y RM cráneo normal (34), aunque es de suma importancia en el diagnóstico de la EM y la NMOSD (2) .

La punción lumbar (PL), al igual que la RM, resulta una prueba complementaria imprescindible en los pacientes con NO, sobre todo por su elevada rentabilidad para el diagnóstico de la EM y para descartar otras causas. Se encuentran anomalías en el LCR en aproximadamente un 60-80% de los casos (1). La presencia de BOC de IgG se asocia a riesgo elevado de desarrollar EM (35).

Con los potenciales evocados visuales se puede establecer el diagnóstico diferencial entre una NO desmielinizante y una axonal. El retraso en la onda P100, implica que existe desmielinización del NO, que aparece en más del 65% de los pacientes (1).

La tomografía de coherencia óptica (OCT) mide el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CNFR), y en la mayoría de los pacientes con NOR detecta adelgazamiento de la CNFR a partir de los 3-6 primeros meses de haberla padecido.

La sospecha etiológica según la historia clínica y la exploración, orientará el estudio analítico, que puede incluir un despistaje de enfermedades autoinmunes sistémicas (Autoinmunidad, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, Ac anticardiolipina, factores del complemento, cuantificación de inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM, anticoagulante lúpico y Ac antiendoteliales) , enfermedades autoinmunes neurológicas (Ac anti-MOG y Ac anti-AQP4), enfermedades endocrino-metabólicas (vitamina B12, ácido fólico, T4), infecciosas (serología frente a Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes virus, etc.) (1,2).

### 1.2.4. TRATAMIENTO

El tratamiento inmediato con corticoides intravenosos (metilprednisolona a dosis de 1 g durante 3-5 días), seguidos o no de prednisona oral, está indicado ante la sospecha de una NOR inflamatoria, aunque no se haya establecido el diagnóstico etiológico. Siempre que sea posible los corticoides se iniciarán tras haber realizado todas las extracciones de sangre y LCR necesarias para el diagnóstico y de RM.

El estudio ONTT es un ensayo clínico multicéntrico y randomizado, cuyo objetivo fue evaluar los corticoides en el tratamiento agudo de la NO (22). Para ello comparó metilprednisolona intravenosa (MPIV) (1 gramo al día durante tres días seguido de prednisona oral (PO) 1 mg/kg/día durante 11 días) con PO solo y con placebo. Se observó que los pacientes tratados con MPIV seguidos de los que recibieron PO recuperaban la visión más rápido que los pacientes tratados con placebo, pero el pronóstico visual al final del periodo de seguimiento a los seis meses solo mejoró un poco respecto el grupo de placebo (22). La PO sola no proporcionó beneficios ni en la tasa de recuperación ni en el pronóstico visual a los seis meses y de forma inesperada, los pacientes del grupo de PO tenían mayor tasa de recurrencias que los pacientes de los otros dos grupos (22).

Sin embargo, el tratamiento con corticoides no ha demostrado beneficio clínico significativo a largo plazo con respecto al pronóstico de la recuperación visual; en el estudio ONTT no había diferencias clínicamente significativas en la recuperación de la visión entre los pacientes de los tres brazos del estudio al cabo de un año (22).

Un meta-análisis de 12 ensayos controlados aleatorizados de tratamiento con esteroides en pacientes con EM y NO confirmó que aunque los corticoides eran más eficaces en mejorar a corto plazo la recuperación visual, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico a largo plazo (36). En una revisión Cochrane reciente (37) que incluye ensayos controlados aleatorizados que evaluaron los corticoides sistémicos en la recuperación visual, en cualquier dosis o vía de administración, en pacientes con neuritis óptica aguda, no hay evidencia concluyente de beneficio en términos de recuperación de agudeza visual, campo visual o sensibilidad al contraste seis meses después del inicio con corticoides intravenosos u orales a las dosis evaluadas en los ensayos incluidos en la revisión (37). También se ha demostrado que la administración de corticoides intravenosos en dosis altas no es superior a la administración de una dosis oral bioequivalente en términos de recuperación visual en el tratamiento de la NO aguda (38,39), tal y como ocurre también en otros brotes de diferente topografía (40).

Otras alternativas terapéuticas como inmunoglobulinas intravenosas o el recambio plasmático pueden plantearse en casos de afectación visual grave y/o bilateral en el contexto de enfermedades autoinmunes del SNC como la NMOSD y la EM. Su eficacia en el tratamiento de la NORI aislada se desconoce actualmente (2).

### 1.2.5. PRONÓSTICO VISUAL

La recuperación visual espontánea es una característica casi universal de la NOR idiopática y el pronóstico visual de estos pacientes suele ser excelente, independientemente del tratamiento (19).

El estudio ONTT confirmó que la recuperación espontánea visual comienza rápidamente, antes de las 3 semanas, en el 80 % de los pacientes, y continúan mejorando durante un año (25,28,29) . De hecho, el estudio enfatiza que si no se produce al menos algo de mejoría en las primeras cinco semanas el diagnóstico de NOR idiopática debe ser reconsiderado. En un año de seguimiento, al menos el 95% de los

pacientes tiene una AV >20/40 en el ojo afecto. A pesar del buen pronóstico y que la mitad de los pacientes tiene una AV 20/20 en el ojo afecto, la mayoría de los pacientes refieren alteraciones visuales permanentes como disminución de la visión de los colores, dificultad en la percepción del movimiento, e intensidad de la luz disminuida (25,29,41). El pronóstico visual a los seis meses fue similar en los dos grupos de tratamiento, aunque los corticoides intravenosos aceleraron la recuperación.

El grado de recuperación depende en parte, del grado de afectación inicial (a mayor pérdida de visión, menor recuperación) y otras variables como la raza, la edad y la etiología. Las NO en los afroamericanos y sudafricanos tienen un peor pronóstico que en los caucásicos; los niños tienen un mejor pronóstico funcional que los adultos, aunque un 20% podría quedar con secuelas visuales; y el pronóstico de las NOR idiopáticas no recidivantes es habitualmente mejor que el de aquellas que se producen en la EM, los trastornos del espectro NMO o la CRION (2,4,42,43). El peor pronóstico de recuperación visual, se reserva para los casos de NMOSD y CRION (4).

### 1.2.6. HISTORIA NATURAL

El primer episodio de NO no permite establecer su naturaleza recurrente (2). Es esencial el registro temprano y preciso de los antecedentes clínicos y de los hallazgos clínicos y paraclínicos con el objetivo de prevenir tanto nuevas recaídas como la evolución de las enfermedades crónicas que la pueden causar (2).

La NO es un proceso potencialmente recidivante en el contexto de las siguientes enfermedades: Encefalitis aguda diseminada, EM (la más frecuente), trastornos del espectro de NMO, asociada a anticuerpos anti-glicoproteína de la mielina oligodendrocitaria (IgG MOG), o bien en relación con enfermedades sistémicas autoinmunes (2). Es muy infrecuente que los pacientes presenten episodios repetidos de NO en ausencia de enfermedad conocida; esta entidad sin causa conocida recibe el nombre de neuritis óptica recurrente (NOR). Cuando una NOR se presenta en ausencia de otros síntomas o enfermedad supone un reto diagnóstico (2).

### 1.2.6.1. NOR idiopática monofásica

Se trata de aquellos casos en los que la NO inflamatoria no está asociada a ninguna otra patología y no presenta recurrencias (2) . Su prevalencia disminuye con el paso del tiempo por la conversión a otras patologías como EM, NMOSD, NOR, etc. El 3-5% de los casos recurre en los cinco primeros años en ausencia de enfermedad de base (2,4) . En el estudio ONTT se observó que el porcentaje de no convertidores a los 10 años era del 40% (43).

### 1.2.6.2. Riesgo de recurrencia

En el estudio ONTT, la probabilidad de recurrencia de NO en cada ojo fue del 35% a los 10 años (29). El tratamiento con corticoides orales se asoció con un aumento del riesgo de recurrencia de NO. Los pacientes que recibieron prednisona oral (1mg/kg ) tenían una tasa de recurrencia mayor a los cinco años (41%) comparado con los que recibieron metilprednisolona o placebo (25% en ambos grupos) (41). A los diez años, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de recurrencia de NO entre los grupos de prednisona oral y placebo, sin embargo el riesgo de recurrencia seguía siendo mayor en el grupo de prednisona oral (44%) comparado con el grupo intravenoso (29%) ( $p=0.03$ ) (29). Con dosis orales bioequivalentes a las megadosis intravenosas de metilprednisolona no se ha demostrado que haya un aumento de recurrencias (37,44).

Un año después de la publicación del ensayo ONTT, se publicaron los resultados del seguimiento a dos años de la cohorte ONTT con el objetivo de evaluar el riesgo de desarrollar EM (23). Los resultados demostraron que los pacientes tratados con MPIV seguida de una pauta de PO tenían un menor riesgo de conversión a EM en los dos años siguientes a la NO, comparado con los tratados con PO o placebo. En los pacientes tratados con MPIV se desarrolló EMCD en el 7.5% de los pacientes en los dos primeros años, comparado con 14.7% del grupo de PO y el 16.7% del grupo placebo (23). Este efecto protector fue más evidente en pacientes con mayor riesgo de EM, es decir aquellos con lesiones en SB en la RM cerebral. De nuevo se observó que los pacientes tratados con PO tenían mayor tasa de recurrencias que los pacientes de los otros dos grupos (23).

En la cohorte del ensayo ONTT seguida a 15 años no hubo diferencias significativas entre el grupo de placebo y ambos grupos tratados con esteroides en cuanto al desarrollo de EM clínicamente definida. (22)

Pirko y colaboradores, de la Clínica Mayo (42), en su serie de pacientes con NOR encontraron una tasa de conversión de los pacientes que recibieron tratamiento corticoideo frente a los que no fueron tratados fue del 19.4% frente al 44.4%, y no se detectaron diferencias entre los tratados por vía intravenosa y los tratados por vía oral.

En un estudio retrospectivo en una cohorte de 115 pacientes con NO aislada en China se concluyó que las enfermedades subyacentes (EM o NMOSD), la presencia de lesiones desmielinizantes en la RM, la dosis baja corticoides (igual o menor a 100 mg de prednisona al día) y la presentación unilateral de la NO aumentaban el riesgo de recurrencia (45). En base a sus resultados y a los de la cohorte ONTT se recomienda que, independientemente del tipo de glucocorticoide que se use para tratar la neuritis óptica, se debe administrar una dosis suficiente en la etapa temprana del tratamiento para reducir la tasa de recurrencia.

### 1.3. NEUROPATÍA ÓPTICA POTENCIALMENTE RECIDIVANTE EN EL CONTEXTO DE OTRAS ENFERMEDADES

#### 1.3.1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria y degenerativa del SNC, en la que la infiltración linfocítica focal conduce a la desmielinización y al daño axonal. Afecta a 2,3 millones de personas en todo el mundo. Su prevalencia en España es alta (> 100 personas/100.000 habitantes) y sigue siendo una de las causas más importantes de discapacidad entre la población joven (46). El curso temprano de la enfermedad se caracteriza por episodios de disfunción neurológica que generalmente se recuperan, pero con el tiempo, los cambios patológicos se vuelven dominados por la activación microglial generalizada asociada con la neurodegeneración extensa y crónica, cuyo correlato clínico es la acumulación progresiva de discapacidad (46).

### 1.3.1.1. Síndrome clínico aislado

Aproximadamente el 85% de los pacientes empiezan la enfermedad con un brote o un episodio clínico único conocido como síndrome clínico aislado (CIS, del inglés *clinically isolated syndrome*). El CIS se define como la primera manifestación clínica de una enfermedad que muestra características de desmielinización inflamatoria que podría corresponderse con una EM, pero que todavía no cumple criterios de diseminación en tiempo. El CIS por definición siempre es limitado en el tiempo (monofásico). Algunos pacientes con CIS pueden tener evidencia clínica de diseminación en espacio (47).

Estudios prospectivos han demostrado que el 60-70% de los pacientes con CIS desarrollan un segundo episodio clínico en los veinte años siguientes, y por tanto son diagnosticados de EM clínicamente definida (47,48). La identificación de factores que aumenten el riesgo de conversión a EMCD permite modificar el pronóstico por estrategias de intervención precoz. La presencia y el número de lesiones por imágenes de resonancia magnética (IRM) en el SNC y la presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con CIS se han asociado de forma independiente con un mayor riesgo de conversión (49,50,50).

La neuritis óptica es el síndrome clínico aislado (SCA) mejor estudiado. La NO se considera un SCA sugestivo de Esclerosis múltiple (49). De hecho es el primer signo de EM en el 20% (51) de los pacientes de los pacientes aproximadamente, y al menos la mitad de los pacientes tendrán un episodio de NO en el curso de su enfermedad (1). En el estudio multicéntrico más grande realizado en pacientes con SCA, la NO fue el más frecuente, presentándolo el 31.6% de los pacientes (52).

### 1.3.1.2. Riesgo de conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD)

Solo con datos clínicos y una exploración compatible, se puede hacer el diagnóstico de NO con un alto grado de certeza. La RM craneal no es necesaria para el diagnóstico de NO, sin embargo su realización resulta indispensable porque es el mejor predictor de riesgo de conversión a EM (26). El riesgo de conversión a EM es alto, se estima en torno a un 75 % a los quince años (43,49,53).

La historia natural de la NO ha sido objeto de varios estudios (19). El diseño de algunos de estos estudios se encuentra resumido en la tabla 1.

Antes de la llegada de la RM, se realizó el estudio Boston (53) en el que en base únicamente a criterios clínicos, se observó que el riesgo de EM clínicamente definida en un grupo de 60 pacientes con un episodio de NO idiopática aguda fue 3,4 veces mayor para las mujeres que para los hombres durante un periodo de seguimiento medio de 15 años. La recurrencia de NO no parece afectar el riesgo de conversión a EM (53).

Estudios posteriores han demostrado que la RM es el predictor más potente de EM en pacientes con un episodio de NO idiopática aguda.

En un estudio Sueco (54), se estudiaron las características paraclínicas de la NO aislada, y el riesgo de EM clínicamente definida (EMCD), que fue del 43.5% en un periodo de seguimiento de 2.1 años en los pacientes con RM basal anormal (definida por la presencia de al menos 3 lesiones) frente al 6% en el grupo con la RM basal normal. Las bandas oligoclonales Ig G (BOCG) en el LCR se demostraron en 72% de los pacientes. La presencia de tres o más lesiones de RM similares a la EM, así como la presencia de BOC, se asociaron fuertemente con el desarrollo de la EM ( $p < 0,001$ ).

En la cohorte ONTT, la mediana de tiempo desde el episodio de NO hasta el diagnóstico de EM fue de tres años (43). El riesgo de desarrollar EM a los 10 años fue del 38%, comparado con el 30% a los 5 años (24). Por tanto, aunque los pacientes continuaban desarrollando EM cada año que pasaba, la mayoría lo hacía en los primeros cinco años tras el episodio inicial. El predictor más potente de conversión a EM es la presencia de lesiones en SB en la RM cerebral basal, la presencia de 1 lesión de al menos 3 mm de diámetro, dobla el riesgo de EM a los diez años (del 22 al 56%) (24). A los 15 años, el 72% de los pacientes con NO que tenían una lesión o más en sustancia blanca en la RM cerebral basal desarrolló EM, comparado con el 27% que no tenía lesiones en la RM basal (25). Por lo que un riesgo sustancial persiste hasta quince años después del episodio de NO en los pacientes con una lesión o más en SB en la RM cerebral basal (25).

Ninguna otra característica fue útil para definir mejor el riesgo de conversión a EM en los pacientes con al menos 1 lesión en la RM cerebral. Sin embargo, en pacientes sin lesiones cerebrales, el riesgo fue tres veces más bajo en hombres que en mujeres, y

también fue menor cuando la NO se asociaba a edema de papila que cuando el fondo de ojo era normal.

De forma curiosa, algunos hallazgos oftalmológicos se asociaron con 0% de riesgo de conversión a EMCD en un tiempo de seguimiento de 10 años: ausencia de percepción de luz en el ojo afecto, ausencia de dolor, edema severo de papila, hemorragias peripapilares y exudados retinianos. Así, la presencia de características atípicas en ausencia de lesiones cerebrales en la RM basal parece predecir un muy bajo riesgo de desarrollar EM. Este trabajo realza la importancia de realizar un examen oftalmoscópico, ya que la presencia de las características citadas disminuye de forma significativa el riesgo de EM (24).

Existen otros factores predictores de conversión a EM. El análisis de LCR se puede usar para demostrar inflamación (pleocitosis e hiperproteíorraquia), así como para detectar bandas oligoclonales (riesgo relativo 1,3) (35,43). La presencia de bandas oligoclonales en LCR implica un aumento de riesgo para el desarrollo de EM en pacientes con síndrome clínico aislado (SCA) independientemente de otros factores (55). Constituye el segundo marcador diagnóstico para la EM más potente tras los hallazgos en la RM. En una cohorte prospectiva de pacientes con NO aguda que analizaba biomarcadores en LCR para predecir el riesgo de EM se observó que los pacientes que convertían a EM tenían un perfil inflamatorio de LCR distinto con mayor proporción de pleocitosis y de índice de Ig G, ambos correlacionados con los niveles de Interleucina-10, Factor necrosis tumoral- $\alpha$ , e Interleucina-17A en el LCR, y también tenían más frecuentemente BOC Ig G (56). El estudio del LCR puede ser útil sobre todo en pacientes con características atípicas como edad de debut avanzada o lesiones inespecíficas en SB (19).

Uno de los estudios de seguimiento más largos de pacientes con NO idiopática se realizó en Suecia, los pacientes fueron reclutados entre 1969 y 1981 y, por lo tanto, la RM no estaba disponible en el momento del evento inicial, se analizaron los hallazgos en LCR (51). El estudio se publicó en dos fases, un periodo de seguimiento inicial de quince años, y después un estudio de extensión de otros quince años más. El riesgo estimado de 15 años de EM fue del 40%, y en el 60% de los pacientes que desarrollaron EM, esta se produjo en los primeros tres años. De los factores presentes al inicio, los

pacientes que tenían signos de inflamación en el LCR (recuento de células elevado, bandas oligoclonales, o ambos) tenían un riesgo de conversión a EM del 49% frente a un 23% en los que no tenían signos de LCR. La recurrencia de neuritis óptica se asoció con un alto riesgo de desarrollar EM. Los pacientes jóvenes y los que se iniciaron en invierno también tuvieron un alto riesgo de EM. En 20 de los 30 pacientes que mantuvieron el diagnóstico de NO aislada 30 años después, la RM realizada entre 19 y 31 años después del inicio mostró lesiones sugestivas de enfermedad desmielinizantes (51).

En la extensa cohorte de CIS de Tintoré et al. (57), con 1015 pacientes, los pacientes con neuritis óptica mostraron un menor riesgo de experimentar un segundo ataque en comparación con los que se presentaron con otras topografías, pero esta diferencia desapareció cuando se incluyeron las características de la RM cerebral y otros posibles factores de confusión en el estudio. Con respecto al acúmulo de discapacidad, los pacientes con NO mostraron un menor riesgo de alcanzar una puntuación EDSS de 3.0 basada en los análisis univariados y multivariados (57).

**Tabla 1:** Historia natural de la neuritis óptica. Riesgo EMCD.

---

*Estudios riesgo EM tras primer episodio de NO (19)*

---

**Boston study (53): 1973-1988, Rizo y Lessell: estudio observacional prospectivo sobre la historia natural de la NO aislada en 60 pacientes, sin datos de RM.**

---

**Swedish study (54): 1990-1995, Söderström y col.: estudio observacional prospectivo a corto plazo de la NO idiopática en 147 pacientes. Seguimiento 2.1 años. En 116 pacientes se obtuvieron datos de RM en el momento del diagnóstico.**

---

**Milan Study (58): 1982-1993, Ghezzi y col.: estudio observacional prospectivo a largo plazo de la NO idiopática en 112 pacientes. Seguimiento de 8-10 años con RM seriadas. Largo tiempo de seguimiento disponible en 102 pacientes.**

---

**Queens Square study (59): 1998-2002: estudio observacional prospectivo a largo plazo de la NO aislada en 109 pacientes en Londres. En un periodo de seguimiento de 14 años con RM seriadas, 36 de los 71 pacientes incluidos en el análisis tenía NO aislada/monofásica.**

---

**Barcelona study (60): 1995-2004, estudio observacional prospectivo a corto plazo sobre la historia natural del síndrome clínico aislado, con una cohorte de 320 pacientes, de los que**

---

120 eran NO aisladas. Seguimiento de 2-3 años con RM seriadas.

---

**Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) (22): 1988-1991.** 457 pacientes con NO aguda randomizados en un ensayo controlado en 15 centros en Norteamérica. Se incluyeron pacientes entre 18-46 años, con NO aguda unilateral, con evolución de los síntomas menor o igual a 8 días, y sin evidencia de enfermedad sistémica relacionada con la NO (distinta a la EM); ninguna había recibido tratamiento. Los pacientes fueron randomizados a recibir un curso único de metilprednisolona intravenosa ((250 mg cada 6 horas tres días) seguido de prednisona oral (1 mg/ Kg peso durante 11 días), prednisona oral sólo (1 mg/kg peso 14 días) o placebo. Cada régimen fue seguido de un descenso de prednisona corto oral. Los grupos de prednisona oral y placebo fueron doble ciego; el grupo de metilprednisolona intravenosa fue simple ciego.

---

**The Longitudinal Optic Neuritis Study (LONS) (24,25,29):** Estudio de seguimiento del ONTT. Datos disponibles de más de 388 pacientes en un periodo de seguimiento de 10 años.

---

**Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Study (CHAMPS) (61,62):** 1996-1998, 383 pacientes randomizadas en un ensayo controlado para investigar si el tratamiento con Interferon  $\beta$ -1a beneficiaría a los pacientes tras un primer episodio clínico aislado desmielinizante agudo. Los pacientes incluidos tenían al menos 2 alteraciones de señal en la RM cerebral de  $>3$  mm de diámetro, y fueron considerados además de tener alto riesgo de desarrollar EM de acuerdo con los datos del ONTT. Del total de pacientes, 192 tenía un episodio de NO aislada. Los pacientes fueron randomizados a recibir Interferon  $\beta$ -1a (30 $\mu$ g intramuscular a la semana) o placebo intramuscular; ambos grupos fueron tratados en la fase aguda con metilprednisolona intravenosa (1 gramo al día seguido de prednisona oral 1 mg/kg durante 11 días) de acuerdo con el estudio ONTT.

---

**The Controlled High Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study In Ongoing Neurological Surveillance (CHAMPIONS) (63):** Estudio de extensión abierto con el objetivo de determinar si los beneficios del Interferon  $\beta$ -1a observados en el CHAMPS se mantenían durante cinco años.

---

**Early Treatment Of MS Study (ETOMS) (64):** agosto 1995- julio 1997, 309 pacientes randomizados en un ensayo clínico controlado para investigar si Interferon  $\beta$ -1a (Rebif) (22  $\mu$ g subcutáneos a la semana) beneficiaría a los pacientes tras un primer episodio clínico desmielinizante agudo y que habían sido considerados con riesgo alto de desarrollar EM basándose en las características de la RM basal. 98 con NO aislada. Los pacientes fueron randomizados a recibir Interferon  $\beta$ -1a (22  $\mu$ g) o placebo administrado subcutáneo 1 vez por semana durante dos años.

---

### **Betaferon in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment (BENEFIT) (65):**

Ensayo controlado doble ciego con 487 pacientes randomizados con un primer episodio clínico desmielinizante y al menos 2 lesiones silentes en la RM. 80 pacientes con NO. Los pacientes fueron randomizados a recibir Interferon  $\beta$ -1b (250  $\mu$ g al día) o placebo, y posteriormente tratados hasta que la EM clínicamente definida fue diagnosticada o durante un seguimiento de 24 meses.

---

#### 1.3.1.3.EVALUACIÓN DE DISCAPACIDAD EN LA EM

Las medidas más ampliamente usadas y reconocidas para evaluar la afectación neurológica y documentar la evolución clínica en la EM son la Expanded Disability Status Scale de Kurtzke (EDSS, escala de discapacidad ampliada), y los sistemas funcionales (SF), desarrollados por Kurtzke (66). Se basa en los hallazgos de la exploración neurológica y consta de 20 grados en una escala del 0 (examen normal) al 10 (muerte debida a EM) con intervalos de 0,5 puntos.

Hay ocho sistemas funcionales (SF): piramidal, cerebelo, tronco del encéfalo, sensitivo, esfinteriano, visual, cerebral o mental y el grupo otros. Todos excepto el grupo otros se evalúan de 0 (normal) a 5 o 6 (afectación máxima), mientras que el grupo otros era 0 (ninguno) o 1 (alguno presente).

La evaluación del sistema visual (Visual Functional System Score- VFSS) se encuentra dentro de los sistemas funcionales de la escala EDSS. Los rangos varían de 0 a 6, siendo 0 la normalidad y el grado 6 una AV <20/200 en el ojo que peor está y <20/60 en el mejor ojo.

Del EDSS 0 al 3.5 se definen los distintos grados en función de la combinación de puntuaciones de los SF. Un EDSS 0 implica una exploración neurológica normal, sin considerar los síntomas, donde todos los SF son 0, excepto el SF cerebral que puede ser de grado 1, ya que para el cálculo del EDSS se considera 0. Entre 4.0-8.0 los grados se definen en función de la afectación de la marcha, reflejando la distancia que se puede recorrer con o sin ayuda. Entre 8.0-9.0, el principal factor valorar son las extremidades superiores, y en el valor 9.0 la función bulbar es el principal determinante (67).

## INTRODUCCIÓN

Como ventajas, destacan su amplio uso, su aceptación por las agencias reguladoras y su demostrada validez. Como limitaciones, destacan la moderada reproducibilidad y la escasa sensibilidad al cambio. La capacidad de caminar tiene gran importancia en la determinación de la puntuación final, especialmente en las puntuaciones medias y altas, mientras que aspectos relevantes como la afectación de las extremidades superiores o los déficits cognitivos están poco representados (67).

**Tabla 3:** Sistemas funcionales.

<b>Función piramidal</b>
0- Normal
1- Signos anormales sin discapacidad
2- Discapacidad mínima
3- Paraparesia o hemiparesia leve o moderada, monoparesia grave
4- Paraparesia o hemiparesia marcada, tetraparesia moderada o monoplejía
5- Paraplejía, hemiplejía o tetraparesia severa
<b>Función cerebelosa</b>
0- Normal
1- Signos anormales sin discapacidad
2- Ataxia leve
3- Ataxia moderada del tronco o las extremidades
4- Ataxia grave de todas las extremidades
5- Discapacidad para realizar movimientos coordinados debido a la ataxia.
V- Desconocida
X- Se añade a cada cifra cuando la presencia de debilidad dificulta el examen
<b>Función de tronco cerebral</b>
0- Normal
1- Presencia de signos
2- Nistagmo moderado u otra discapacidad leve
3- Nistagmo grave, debilidad extraocular marcada o discapacidad moderada relacionada con otros pares craneales
4- Disartria marcada u otra discapacidad significativa
5- Discapacidad para deglutir o hablar
<b>Función sensitiva</b>
0- Normal
1- Disminución leve de la sensibilidad vibratoria y del reconocimiento táctil de figuras sobre la piel en 1 ó 2 extremidades
2- Ligera disminución de la sensibilidad táctil, dolorosa o postural y/o disminución moderada de la sensibilidad vibratoria exclusivamente en 3 ó 4 extremidades
3- Disminución moderada de la sensibilidad táctil, dolorosa o postural y/o pérdida de la sensibilidad vibratoria principalmente en 1 ó 2 extremidades o ligera disminución de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución moderada de todas las pruebas propioceptivas en 3 ó 4 extremidades
4- Disminución marcada de la sensibilidad táctil ó dolorosa ó pérdida de la propiocepción, sola o asociadas, en 1 ó 2 extremidades o disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución importante de la sensibilidad propioceptiva en más de 2 extremidades
<b>Función intestinal/vesical</b>
0- Normal
1- Goteo al inicio de la micción, urgencia miccional o retención urinaria de grado leve
2- Goteo inicial, urgencia y retención intestinal o urinaria de grado moderado o incontinencia urinaria infrecuente

## INTRODUCCIÓN

3- Incontinencia urinaria frecuente
4- Necesidad de sondaje prácticamente constante
<b>Función visual (VFSS)</b>
0- Normal
1- Escotoma con agudeza visual corregida mejor que 20/30
2- Escotoma con agudeza visual máxima corregida de 20/30-20/59 en el ojo peor
3- Escotoma de gran tamaño en el ojo peor ó disminución moderada en los campos, pero con una agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 20/99.
4- Disminución significativa del campo visual con una agudeza visual máxima corregida de 20/100-20/200 en el ojo peor; grado 3 más agudeza visual de 20/60 o menos en el ojo mejor
5- Agudeza visual máxima corregida menor de 20/200 en el ojo peor; grado 4 más agudeza visual máxima de 20/60 o menos en el ojo mejor
6- Grado 5 más agudeza visual máxima de 20/60 o menos en el ojo mejor
V- Desconocida
X- Se añade a los grados 0-6 cuando existe palidez papilar temporal
<b>Función cognitiva</b>
0- Normal
1- Alteración del estado de ánimo (sin afectar a la puntuación de la EDSS)
2- Deterioro leve de la actividad mental
3- Deterioro moderado de la actividad mental
4- Deterioro marcado de la actividad mental (síndrome cerebral crónico moderado)
<b>Otros</b>
0- Ninguna
1- Cualquier otro signo neurológico atribuible a la EM
V- Desconocida

**Tabla 4:** Expanded Disability Status Scale (EDSS).

0	Examen neurológico normal (todos los SF grado 0, se acepta grado 1 en cerebral)
1.0	Ninguna discapacidad. Signos mínimos en 1 SF (grado 1 en cualquier función excepto SF cerebral).
1.5	Ninguna discapacidad. Signos mínimos en más de 1 SF (más de 1 grado 1, exceptuando SF cerebral)
2.0	Discapacidad mínima en un SF (grado 2 en uno de ellos y 0 ó 1 en el resto).
2.5	Discapacidad mínima en 2 SF (grado 2 en 2 SF y 0 ó 1 en el resto).
3.0	Discapacidad moderada en un SF (grado 3 en un SF y 0 ó 1 en el resto), o discapacidad leve en 3 ó 4 SF (grado 2 en 3/4 SF y 0 ó 1 en el resto), aunque con plena capacidad de deambulación.
3.5	Completamente ambulatorio, pero con discapacidad moderada en un SF (1 grado 3) y 1 o 2 SF grado 2; o 2 SF grado 3; o 5 grados 2 (el resto 0 o 1).
4.0	Completamente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente, activo unas 12 horas al día a pesar de una discapacidad relativamente grave que consiste en 1 SF grado 4 (el resto 0 o 1), o combinaciones de grados menores que exceden los límites de los puntos anteriores. Capaz de caminar sin ayuda ni descanso unos 500 metros.
4.5	Completamente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente, activo una gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, puede tener algunas limitaciones para una actividad plena o requerir asistencia mínima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave que generalmente

## INTRODUCCIÓN

	consiste en 1 SF grado 4 (el resto 0 o 1), o combinaciones de grados menores que exceden los límites de los puntos anteriores. Capaz de caminar sin ayuda ni descanso unos 300 metros.
5.0	Camina sin ayuda ni descanso unos 200 metros; discapacidad suficientemente grave para alterar las actividades diarias (por ejemplo, trabajar un día completo sin medidas especiales). Generalmente equivale a 1 SF grado 5 solo, el resto 0 o 1; o combinaciones de grados menores que exceden las especificaciones del grado 4.0.
5.5	Camina sin ayuda ni descanso unos 100 metros; discapacidad suficientemente grave para impedir las actividades diarias. Generalmente equivale a 1 SF grado 5 solo, el resto 0 o 1; o combinaciones de grados menores que exceden las especificaciones del grado 4.0.
6.0	Requiere ayuda intermitente o unilateral constante (bastón, muleta u otra ayuda) para caminar unos 100 metros con o sin descanso. Las equivalencias habituales en SF son combinaciones con más de 2 SF grado 3+
6.5	Requiere ayuda bilateral constante (bastón, muleta u otra ayuda) para caminar unos 20 metros sin descanso. Las equivalencias habituales en SF son combinaciones con más de 2 SF grado 3+
7.0	Incapaz de caminar más de 5 metros incluso con ayuda, limitado a silla de ruedas; se propulsa sin ayuda en una silla de ruedas estándar y realiza las transferencias solo; activo unas 12 horas al día. Los SF equivalentes son combinaciones con más de 1 SF grado 4+; muy raramente, grado 5 en piramidal de forma aislada-
7.5	Incapaz de caminar más de unos pocos pasos, limitado a silla de ruedas, puede requerir ayuda para las transferencias, se desplaza solo pero no puede desplazarse en una silla estándar un día completo; puede requerir una silla con motor. Los SF equivalentes son combinaciones con más de 1 SF grado 4+
8.0	Básicamente limitado a la cama, silla o silla de ruedas, pero puede estar fuera de la cama la mayor parte del día; conserva muchas funciones de autocuidado; generalmente mantiene el uso efectivo de los brazos. Los SF equivalentes habituales son combinaciones, generalmente 4+ en varios sistemas
8.5	Básicamente limitado a la cama gran parte del día, tiene cierto uso efectivo de los brazos, conserva algunas funciones de autocuidado. Los SF equivalentes habituales son combinaciones, generalmente 4+ en varios sistemas.
9.0	Paciente encamado incapacitado, puede comunicarse y comer. Los SF equivalentes habitualmente son combinaciones, sobre todo grado 4+
9.5	Paciente encamado incapacitado, incapaz de comunicarse de forma efectiva o comer/tragar. Los SF equivalentes habituales son combinaciones, casi todos grado 4+
10	Muerte debida a EM.

### 1.3.1.4.NEUROIMAGEN EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La RM es la técnica más sensible en la identificación de lesiones desmielinizantes. Detecta lesiones de características desmielinizantes en prácticamente el 100% de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) clínicamente definida (68). Típicamente las lesiones visibles en las secuencia potenciadas en T2 son múltiples y de pequeño tamaño (casi siempre menores de 25 mm), si bien en ocasiones alcanzan un tamaño mayor debido a la confluencia lesional o a la existencia de lesiones pseudo-tumorales. Generalmente muestran una morfología nodular; sin embargo, en la mayoría de los pacientes con EM clínicamente definida, existe al menos una placa de morfología ovoidea con su eje mayor perpendicular al eje anteroposterior de los hemisferios cerebrales. Las lesiones tienen predisposición a situarse en determinadas zonas anatómicas, como la sustancia blanca periventricular (sobre todo la posterior), el cuerpo calloso, la sustancia blanca yuxtacortical y el paréquima infratentorial (69).

La presencia de lesiones en la médula espinal en pacientes con EM clínicamente definida es de aproximadamente el 90% (68). Esta prevalencia es mucho menor en las fases iniciales de la enfermedad, especialmente en las que no se inician con un síndrome medular. Sin embargo, aun en estos pacientes, la RM detecta lesiones subclínicas en la médula espinal en el 30-40% de los casos. Las lesiones en la médula espinal adoptan, con frecuencia, una morfología ovoidea con su eje mayor orientado craneocaudalmente, localizándose tanto a nivel central como anterior y posterior, si bien presentan cierta predisposición a situarse periféricamente y a afectar a los cordones posteriores (Figura 9). Las lesiones no suelen sobrepasar dos cuerpos vertebrales en su extensión craneocaudal, ni más del 50% del área transversal, localizándose la mayoría de ellas a nivel cervical o dorsal superior (70).

A lo largo del tiempo se han ido desarrollando diversos criterios diagnósticos (Fazekas (71), Paty (72), Barkhof (73), Barkhof-Tintoré (74)), que contemplan la presencia de 3 a 9 lesiones, de 3 a 6 mm de diámetro, y de localización periventricular, yuxtacortical o en fosa posterior, y que al menos unos de ellas de capte gadolinio. Los criterios de Paty (72) implican la presencia de 4 o más lesiones hiperintensas en sustancia blanca en T2 o de tres lesiones si una de ellas es periventricular. Cuantas más variables estén presentes, mayor sensibilidad y especificidad (75).

### 1.3.1.5. ATROFIA CEREBRAL

La volumetría cerebral es la técnica de RM que se ha mostrado más robusta y factible para medir el componente neurodegenerativo de la EM en estudios clínicos (76). La atrofia cerebral, detectable en las fases más iniciales de la enfermedad (77), se correlaciona con la discapacidad irreversible (78), y es un buen predictor del grado de discapacidad a medio plazo (79,80). Se ha descrito que la tasa anual de disminución del volumen cerebral es aproximadamente del 0,5-1,3% en pacientes con EM, superior a la registrada en adultos jóvenes (18-50 años), en los que oscila entre 0,1 y 0,3% (80,81).

La atrofia cerebral ocurre en las fases más tempranas de la enfermedad. Pérez-Miralles et al., (77) mostró cómo durante los primeros 9 meses tras un síndrome neurológico aislado se produce una disminución significativa del volumen cerebral en los pacientes que presentaron un segundo episodio clínico y que, por tanto, convirtieron a EM clínicamente definida (EMCD), frente a aquellos pacientes que no lo presentaron tras un seguimiento de varios años. Por su parte, De Stefano et al. mostraron cómo la progresión de la atrofia cerebral era similar en los diferentes fenotipos clínicos de la enfermedad, cuando estos valores de volumen cerebral se normalizan en función del volumen cerebral inicial (80,82).

La medición de atrofia cerebral se puede realizar con métodos manuales y automatizados (79). Los métodos manuales, observador y operador dependientes, se basan en la medición lineal de una distancia entre una estructura y otra o bien en el cálculo del volumen a partir de determinar superficies en un número de cortes de imagen cerebral. Por ejemplo, la medición de la anchura del III ventrículo o del ventrículo lateral (83) y el contaje del número de las lesiones desmielinizantes. Los métodos manuales implican la experiencia del operador, por la variabilidad intra e interobservador.

Las ventajas de los métodos automatizados son la reproducibilidad, la ausencia de necesidad de un operador, y un menor tiempo. Aunque hay que tener en cuenta que desde la adquisición de la imagen hasta la obtención de los resultados de volumetría cerebral, existe un flujo de trabajo sistematizado de postprocesamiento de imagen, en el que un error inicial como una mala adquisición de la imagen o cualquier artefacto,

pueden alteran en gran medida los resultados (79). Además existe una multitud de distintas técnicas/software para la medición del volumen cerebral, no siempre comparables entre ellos (84).

En líneas generales, podemos subdividir los métodos automatizados en métodos basados en la segmentación y en métodos basados en el registro.

En las técnicas de segmentación la fracción de parénquima cerebral (BPF, del inglés Brain Parenchymal Fraction) es la medida más comúnmente usada (85). Con esta técnica, el tejido cerebral se diferencia del resto del cráneo, permitiendo el cálculo de su volumen. Si se divide el volumen cerebral entre el volumen total de la cavidad intracraneal obtenido también durante el proceso, obteniendo así la fracción del volumen total contenido dentro de la cavidad craneal como medida normalizada de la atrofia. Las técnicas de segmentación suelen usarse en estudios transversales, como medida estática del valor del volumen cerebral en un momento dado.

Las técnicas de segmentación de código abierto y de libre disposición para la comunidad científica más extendidas son el software Statistical Parametric Mapping (SPM), la herramienta FreeSurfer y la herramienta SIENAx (79).

Actualmente, se disponen de programas comerciales, que entre otras ventajas aportan información normalizada, es decir, referida a una población ajustada por edad y sexo, lo que les permite su certificación para su uso clínico como el software Neuroquant®.

El método se basa en el registro de imágenes es el proceso de superposición de dos o más imágenes que comparten un mismo sistema de coordenadas, y puede ser especialmente útil para determinar el aumento o la disminución del tamaño de una estructura, mediante la cuantificación directa de los cambios de volumen por la sustracción de imágenes emparejadas (86) o para alinear en un mismo espacio dos técnicas distintas, como por ejemplo imágenes de tomografía por emisión de positrones con la tomografía computarizada o PET-TAC.

Una de las herramientas más extendidas y más usadas para estudios longitudinales es SIENA (Structural Image Evaluation, using Normalisation, of Atrophy) (87).El

parámetro que se obtiene de las técnicas de registro es el porcentaje de cambio del volumen cerebral (PCVC) (79).

### 1.3.1.6. PRONÓSTICO

La EM es una enfermedad que afecta adultos jóvenes y que a medio-largo plazo genera discapacidad en muchos de ellos. El pronóstico es altamente variable y se asocia al curso clínico y al acúmulo de discapacidad. Múltiples estudios epidemiológicos han evaluado posibles factores que puedan servir desde el punto de vista pronóstico(88). Las características demográficas y topográficas representan un bajo impacto como factor pronóstico, la presencia de bandas oligoclonales en el LCR es un factor pronóstico de impacto medio y la RM cerebral un factor pronóstico de alto impacto (57). La subunidad ligera (NfL) de los neurofilamentos está aumentada en pacientes con CIS que van a convertir a EM y se asocian con un mayor número de lesiones en resonancia y mayor progresión de la discapacidad.

**Tabla 5:** Factores mal pronóstico de la EM.

<b>Factores de mal pronóstico con mayor riesgo de progresión de discapacidad</b>		
<b>Demográficos y clínicos (88,89)</b>	<b>RM (31,48,74,90,91)</b>	<b>LCR</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad tardía al inicio</li> <li>- Sexo masculino</li> <li>- Inicio polisintomático</li> <li>- debut motor, cerebeloso o esfinteriano</li> <li>- Recuperación incompleta tras el primer brote</li> <li>- Intervalo corto de tiempo entre los primeros brotes</li> <li>- Alto número de brotes durante los primeros años</li> <li>- Discapacidad moderada alcanzada durante el primer año</li> <li>- Inicio como forma primaria progresiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento del volumen lesional durante los primeros años.</li> <li>- Lesiones infratentoriales</li> <li>- Lesiones corticales</li> <li>- Lesiones medulares</li> <li>- Patrón lesional medular difuso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bandas oligoclonales de Ig M</li> <li>- Valores altos de la Chitinasa-3 like-1.</li> <li>- Valores altos de subunidad ligera (NfL) de los neurofilamentos.</li> </ul>

### 1.3.2. TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA

La NMO es una enfermedad desmielinizante del SNC distinta de la EM (5,95). Se reconoce como una astrocitopatía, con una afectación preferente de los nervios ópticos y la medula espinal, producida por anticuerpos dirigidos contra el receptor de aquaporina 4. El concepto de NMO ha ido cambiando con el tiempo como resultado del análisis clínico de largas cohortes, estudios de RM caracterizando las mielitis transversas longitudinalmente extensas (MTLE) y las lesiones cerebrales asintomáticas en la mayoría de los pacientes, evidencias inmunopatológicas y patogénicas sobre la implicación predominante de la respuesta inmune humoral y finalmente el descubrimiento de los autoanticuerpos IgG NMO frente al canal AQ4, como un biomarcador específico de la enfermedad y su antígeno diana (96). La detección de dicho anticuerpo ha permitido ampliar el abanico de manifestaciones clínicas de la enfermedad más allá del nervio óptico y de la médula, que incluyen afectación troncoencefálica, encefalopatía, disfunción hipotalámica y alteración cognitiva. Más del 80% de los pacientes tienen un curso recurrente, entre un 10 y 20% un curso monofásico y solo 2% forma primaria progresiva o secundaria (105). A diferencia de la EM los ataques son generalmente graves y los pacientes solo recuperan en parte, por lo que suelen ir acumulando discapacidad.

Se trata de una enfermedad distribuida mundialmente, pero se dispone de poco estudios sobre su incidencia y prevalencia. Se considera una enfermedad rara en la población blanca caucásica, en la que supone aproximadamente el 1% de los trastornos desmielinizantes autoinmunes en comparación con otras poblaciones como la afroamericana donde puede llegar a suponer el 15% o en la población asiática hasta un 45%. Aunque estudios más recientes sugieren que no es tan infrecuente entre la población blanca (98).

#### 1.3.2.1. NEURITIS ÓPTICA

En el espectro de NMO, la NO tiende a ser más severa y con mayor déficit residual que en la EM, con una agudeza visual (AV) inferior a 20/200 (98).

En un estudio con 60 pacientes diagnosticados de NMO en un hospital de Brasil (99), la AV fue grave casi en el 80%. En un estudio de NMO de curso recurrente en una cohorte afrobrasileña (100), el 63% sufrió ceguera en al menos un ojo tras una mediana de seguimiento de 8 años. En otra cohorte francesa con NMO (97) el 22% de los pacientes sufrió una pérdida AV grave tras el primer episodio de NO.

Aunque normalmente es unilateral, la NO simultánea bilateral o secuencial en rápida sucesión es más característica de la NMO que de la EM (99). En otro estudio de 187 pacientes con NMO y espectro asociado procedentes de 3 hospitales norteamericanos (101) un cuarto de los pacientes se presentó con afectación bilateral simultánea (98).

En un trabajo reciente de Palace y cols. (110), se describen las características, el curso y el pronóstico de 69 pacientes que debutan con NOR aislada atípica, por tener alguna o todas las siguientes características: afectación severa, recurrente y bilateral; y más de la mitad de los pacientes, 37, tienen anticuerpos anti-AQP-4. En cuanto al curso clínico 7 se comportan como NO recurrentes, 4 con NO aislada y 24 cumplen criterios de NMO de 2006.

Otros síntomas que pueden producirse son dolor retroocular, discromatopsia y fosfenos inducidos por el movimiento, que como se ha descrito también acompañan la NORI o a la NO asociada a la EM (98). En el espectro de NMO, hasta en un 9% de los pacientes puede afectarse también el quiasma óptico, y ésta es una localización atípica en la EM. El defecto campimétrico más frecuente como en la EM es el escotoma central, pero también son posibles hemianopsia bitemporal, escotoma paracentral y déficits altitudinales (98).

Historia natural: Aproximadamente en un 25% de los pacientes con NO recurrente o simultánea bilateral se detectan anticuerpos IgG-NMO y su presencia se asocia a un alto riesgo de recurrencia (5). Pirko et al. en su serie encontraron que la tasa de conversión a 5 años para NMO fue del 12.5%, y en esta cohorte el tiempo desde la NO hasta la conversión a NMO fue más corto que para la EM (2.3 años frente a 5.3 años) (42). En un estudio con 34 pacientes con dos o más episodios de NO y sin diagnóstico de EM o NMO (110), el 25% fueron positivos; y al compararlos con los seronegativos se vio que los primeros presentaban mayor déficit visual, tanto al nadir como residual, y el 50% de ellos convirtió a NMO en una media de 8.9 años de seguimiento.

### 1.3.2.2. DIAGNÓSTICO

#### 1.3.2.2.1. ESTUDIO DE LCR

Las anormalidades en LCR sobre todo se detectan durante las recurrencias. Es común la pleocitosis de entre 50 y 1000 leucocitos por  $\mu\text{L}$ , con predominio de polimorfonucleares e hiperproteinorraquia (de 100 a 500 mg/dL), lo que contrasta con los hallazgos en la EM, la NORI o el CRION donde el LCR suele ser normal o mostrar pleocitosis linfocítica leve (menor de 25 leucocitos por  $\mu\text{L}$ ) (97). La BOC IgG en LCR, son inusuales en la NMO, solo se detectan en el 10-30 % de los casos frente al 85% de los pacientes con EM (98).

#### 1.3.2.2.2. IG-G NMO/AQP4

Los hallazgos patológicos de Lucchinetti et al. en 2002 apoyando el papel de la inmunidad humoral frente a un antígeno localizado en el espacio perivasular (104) , llevaron a Lennon et al. a la identificación de un autoanticuerpo IgG (IgG NMO), localizado en la barrera hemato-encefálica (BHE), descrito como el primer marcador serológico específico de la NMO en 2004 (105). Un año después, los mismos autores demostraron que IgG NMO se une selectivamente a la Aquorina 4 (AQP4), el canal de agua predominante en el SNC (106) . La AQP4 es una proteína integral de la membrana plasmática del astrocito que se encuentra en alta concentración en los podocitos de los astrocitos, que se unen a la microvasculatura de la BHE. Se expresa en niveles elevados en regiones perivasculares, periependimarias y subpiales, así como en el área postrema y el núcleo supraóptico. Se encuentra también a nivel de la médula espinal, nervio óptico, tronco del encéfalo, hipotálamo y regiones periventriculares.

#### **Técnicas de análisis**

Actualmente existen más de 40 técnicas publicadas para la detección de los anticuerpos anti-AQP4. De entre las diferentes técnicas, los ensayos basados en células (cell-based assay, CBA), son los que muestran mejores resultado. Esta técnica de inmunocitoquímica usa como sustrato células embrionarias humanas de riñón (HEK293) u otras líneas transfectadas con la isoforma M1 y/o M23 de la AQP4. La isoforma M23 es la que ha demostrado mejorar más la sensibilidad de esta técnica, que se encuentra entre 42-91%, con una especificidad 94-100%. Las limitaciones

principales es que se trata de una técnica observador dependiente, y que no permite detectar otros anticuerpos, como con la inmunohistoquímica. Generalmente se recomienda testar las muestras con al menos dos técnicas independientes, una de las cuales debe ser inmunohistoquímica (98).

### 1.3.2.2.3. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

En pacientes con NO la RM orbitaria suele mostrar hiperintensidad del NO moderada-severa y edema y captación de uno o ambos nervios ópticos. La afectación de la vía visual posterior orienta a NO asociada a anticuerpos anti-AQP4, concretamente la extensión al quiasma y los tractos ópticos (32).

En el primer estudio dedicado específicamente a la RM cerebral en la NMO se describieron lesiones en el 60% de los pacientes NMO (107). Los autores postularon que las lesiones a lo largo del epéndimo, un área con alta expresión de AQP4, especialmente alrededor del III y IV ventrículos (hipotálamo y área postrema) y el acueducto de Silvio, eran distintivas de la NMO (107). El hallazgo de las lesiones periependimarias se ha replicado en casi todos los estudios posteriores.

Algunos tipos de lesiones cerebrales son identificadas de forma consistente por la mayoría de los investigadores como típicas de la NMO y apoyan este diagnóstico.

Lesiones cerebrales más distintivas en RM en pacientes espectro NMO :

- Lesiones en SB hemisféricas extensas y confluentes, pseudotumorales, forma radial o de eje. Estas lesiones pueden disminuir o desaparecer en estudios siguientes.
- Lesiones en el tracto corticoespinal, frecuentemente bilaterales, envolviendo el brazo posterior de la capsula interna y el pedúnculo cerebral, normalmente son longitudinalmente extensas siguiendo el tracto piramidal desde el área subcortical al mesencéfalo o protuberancia
- Lesiones captantes de gadolinio, con intensidad heterogénea y bordes mal definidos.
- Lesiones localizadas en lugares de alta expresión de AQP4, hipotálamo, superficie endimaria y alrededor del III ventrículo, acueducto y IV ventrículo.
- Lesiones que recubren la superficie endimaria de los ventrículos laterales, en ocasiones envolviendo al cuerpo calloso o el cerebelo

- Lesiones largas edematosas y heterogéneas, en el cuerpo caloso, con alta intensidad en la periferia (“marble-like”), y baja en el core en la fase aguda, y reducción de tamaño e intensidad, o incluso desaparecen en la fase crónica.
- Lesiones en el tronco cerebral, más frecuentemente: médula central y dorsal, área postrema y núcleo del tracto solitario. Estas lesiones pueden extenderse a la parte superior de la medula cervical alta.

La frecuencia de las lesiones cerebrales tiende a ser mayor en las series de seropositivos comparado con las series mixtas de seropositivos y seronegativos, y la seropositividad aumenta la probabilidad de anomalías cerebrales (113). Del 10-50% de los pacientes cumplía los criterios de Barkhof (73) de RM para diseminación en espacio de la EM (107,112). El cumplimiento de los criterios de RM para EM no debe excluir el diagnóstico NMO.

En cuanto a las lesiones medulares, entre un 67 y un 97% de los pacientes con NMO presentan lesiones medulares extensas de inicio o durante el seguimiento. La presencia de una lesión medular que se extiende sobre tres o más segmentos vertebrales es el indicador más específico de la NMO (95). Los segmentos cervicales y dorsales son los más afectados. En la fase aguda estas lesiones pueden tener un comportamiento expansivo con edema, ocupando la mayor parte de la sección transversa del segmento medular afecto, con captación difusa y heterogénea de contraste (114). Estas características difieren de las presentadas por las mielitis en la EM, que acostumbran a ser cortas, asimétricas y posteriores. El comportamiento evolutivo de las lesiones es variable desde la resolución completa o prácticamente completa hasta diferentes grados de remisión parcial o atrofia medular (98).

### 1.3.2.2.3.1. ATROFIA CEREBRAL

Varios estudios han investigado cambios volumétricos de sustancia blanca y sustancia gris en pacientes con NMOSD; demostrando una disminución del volumen de SB en pacientes con trastornos del espectro NMO en comparación con controles sanos (115–118). Blanc et al. (115), demostraron correlación entre la atrofia focal de SB y el deterioro cognitivo en 28 pacientes con NMO, correspondiendo la mayoría de ellos a pacientes NMO con deterioro cognitivo. La atrofia focal de la SB incluyó el quiasma óptico, protuberancia, cerebelo, cuerpo caloso y partes de los lóbulos frontal, temporal y parietal, incluido el fascículo longitudinal superior. Aunque no se encontraron

diferencias en el volumen de SG focal ni global entre pacientes NMO y controles sanos, ni comparando pacientes NMO con y sin deterioro cognitivo.

En otro estudio pequeño se identificó atrofia talámica y prefrontal focal en pacientes con NMO, que fue menos grave que en pacientes con EM, pero el volumen cerebral no se correlacionó con la puntuación en la escala EDSS ni con el tiempo de evolución en 30 pacientes con NMO(117). En un estudio de Liu et al., se analizaron los diferentes patrones de atrofia cerebral y medular en pacientes con EM y NMO (119). En los pacientes con NMO la atrofia medular fue significativamente mayor a la de los pacientes con EM. En cuanto a la atrofia cerebral, fue mayor en pacientes con EM de forma significativa, tanto a nivel global con menor BPF que los pacientes con NMO, y también a nivel regional, especialmente para la sustancia gris (120). En los pacientes con NMO la atrofia cerebral se produjo principalmente en la sustancia blanca, tal y como había descrito Blanc (115).

A diferencia de lo que sucede en la EM (126), dos estudios recientes no encontraron correlación entre el adelgazamiento de la sustancia gris cortical y la discapacidad clínica(120,121). En la EM la discapacidad se correlaciona con la patología neurodegenerativa invisible con técnicas de RM convencionales y presente desde fases precoces de la enfermedad. En pacientes con trastornos del espectro NMO, no hay fase progresiva y la discapacidad se correlaciona con la severidad de los brotes.

En conjunto, los datos sugieren la presencia atrofia tanto difusa de SB como focal de SG en pacientes con trastorno del espectro NMO, incluso en aquellos pacientes sin lesiones cerebrales. Aunque con una distribución anatómica distinta a la de los pacientes con EM, y sin correlación con la discapacidad (118). Actualmente a pesar de que técnicamente es factible, las mediciones de atrofia no se han convertido en parte de la práctica clínica para pacientes NMO.

### 1.3.2.2.4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

A lo largo de los años se han propuesto diferentes criterios diagnósticos. En 1999 se publicaron los primeros criterios por Weishenker, que incluían como requerimientos absolutos la neuritis óptica y la mielitis, y además que no hubiera signos o síntomas que

implicaran a otras estructuras del SNC. Además, contaba con unos criterios de apoyo mayores y menores, como las características de los ataques (NO bilateral, severidad del ataque), características de la RM y perfil del LCR. En 2006, Wingerchuck et al., los modifican y proponen una criterios diagnósticos revisados para la NMO con una sensibilidad del 99% y una especificidad del 90% (tabla 6) (95) . La identificación de Ac anti-AQP4 en el suero de pacientes con enfermedades relacionadas con la NMO llevó a la visión de la NMO como un espectro de enfermedades del SNC (tabla 6 ) (5) .

**Tabla 6:** Criterios diagnósticos NMO y Espectro NMO.

Criterios diagnósticos NMO Wingerchuck 2006 (95)	Espectro de enfermedades de NMO Wingerchuck 2007 (5)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- NO</li> <li>- Mielitis</li> <li>- Al menos dos de tres criterios de soporte                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Extensión de la lesión cordón medular al menos 3 o más cuerpos vertebrales.</li> <li>o RM cerebral normal o anormal que no cumple criterios de EM</li> <li>o Ac IgG-NMO</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NMO</li> <li>- Formas limitadas de NMO:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o LETM única o recurrente</li> <li>o NO recurrente o bilateral simultánea</li> <li>o OSMS asiática</li> <li>o NO o LETM asociada a enfermedades autoinmunes del SNC</li> <li>o NO o mielitis asociada a lesiones cerebrales típicas de la NMO (hipotálamo, cuerpo calloso, periventricular o tronco cerebral)</li> </ul> </li> </ul>

En 2015 se publican los criterios diagnósticos de consenso internacional para el espectro de enfermedades de NMO que siguen vigentes en la actualidad (110). La definición de consenso de los trastornos del espectro NMO (NMOSD) unifica las definiciones NMO tradicionales y modernas NMOSD. Permite el diagnóstico de NMOSD en pacientes con AQP4-IgG seropositivos con afectación de casi cualquier región del SNC, así como en aquellos con afectación restringida de una sola región (por ejemplo, neuritis óptica recurrente). Por primera vez, los criterios permiten el diagnóstico de NMOSD en pacientes que no han experimentado compromiso clínico de nervios ópticos o médula espinal, así como también permite el diagnóstico en formas seronegativas (110).

**Tabla 7:** Criterios diagnósticos NMOSD en adultos (Wingerchuck 2015, (110)).

<b>Criterios diagnósticos NMOSD con Ac anti-AQP4</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Al menos 1 característica clínica core</li> <li>- Ac aAQP4+ (se recomienda uso de CBA)</li> <li>- Exclusión de otros diagnósticos</li> </ul>	
<b>Criterios diagnósticos NMOSD sin Ac anti-AQP4 o estado de los Ac anti-AQP4 desconocido</b>	
<p>2 características core resultado de uno o más ataques que cumplan las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Al menos 1 debe ser NO, MTLE o síndrome área postrema</li> <li>- Diseminación en espacio (2 o más características clínicas core)</li> <li>- Ac anti-AQP4 negativos o estado desconocido por test no disponible</li> </ul>	
<p><b>Características clínicas core:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuritis óptica</li> <li>- Mielitis</li> <li>- Síndrome área postrema</li> <li>- Síndrome troncoencefálico agudo</li> <li>- Narcolepsia aguda o síndrome clínico diencefálico con lesiones en diencefalo típicas de NMOSD</li> <li>- Síndrome cerebral sintomático a lesiones cerebrales típicas de NMO</li> </ul>	<p><b>Requerimientos adicionales de RM para NMOSD sin Ac anti-AQP4 – o no estado de los Ac anti-AQP4 desconocido:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NO: RM cerebral normal, o lesiones SB inespecíficas o NO hiperintenso en T2 o con realce de gadolinio en T1 más de la mitad de su extensión, o con afectación del quiasma</li> <li>- Mielitis: MTLE&gt;3 cuerpos vertebrales o atrofia medular extensa&gt;3 cuerpos vertebrales en pacientes con historia de mielitis.</li> <li>- Síndrome área postrema: lesiones en el área postrema o médula dorsal.</li> <li>- Síndrome tronco cerebral: lesión troncoencefálica periependimaria.</li> </ul>

#### 1.3.2.4. TRATAMIENTO

Al igual que sucede con la EM, el tratamiento se puede dividir en tratamiento del brote, y tratamiento preventivo.

Los corticoides son el tratamiento más frecuente de los brotes, generalmente se administra MPIV a dosis elevadas seguida de una pauta oral descendente, pauta que se ha extraído de los estudios de EM. Aproximadamente el 80% de los pacientes responden. En los casos refractarios se puede recurrir al recambio plasmático o a las inmunoglobulinas, sin embargo este procedimiento no ha demostrado su eficacia clara en la NO aislada, pero si que lo ha demostrado en los casos de mielitis(98).

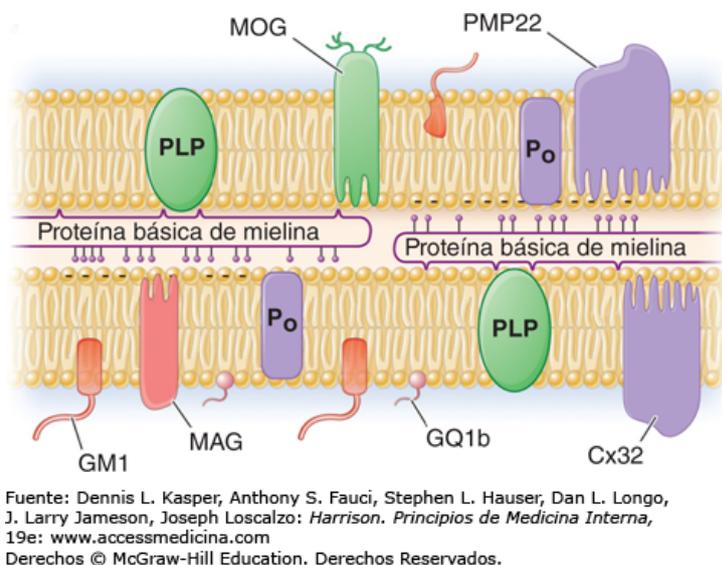
El tratamiento preventivo a largo plazo debe iniciarse una vez se ha realizado el diagnóstico dada la recuperación parcial de los brotes y la rápida acumulación de discapacidad en esta enfermedad. Las opciones terapéuticas para los trastornos del espectro NMO se basan en series de casos y opiniones de expertos; entre los cuales, la terapia inmunosupresora es el principal método utilizado para prevenir la recurrencia y la discapacidad (98).

El tratamiento indicado sería la inmunosupresión general, o específicamente dirigida contra los linfocitos B, que ha demostrado mejorar la historia natural de la enfermedad y reducir el número de brotes. Azatioprina, micofenolato de mofetilo y rituximab son los inmunosupresores más usados. Hace unos años Rituximab se usaba como segunda línea en pacientes no respondedores a los otros inmunosupresores, sin embargo la tendencia actual es hacia la depleción de linfocitos B con Rituximab, sin distinción entre primeras y segundas líneas (122,123).

### 1.3.3. ENFERMEDADES ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTI-MOG

La glicoproteína de la mielina oligodendrocitaria (MOG) es un antígeno específico del SNC, compuesto por 218 aminoácidos. Es un compuesto menor de la vaina de mielina que constituye menos de 0.05% de las proteínas. Lo expresan los oligodendrocitos en la superficie externa de la mielina y esto le convierte diana antigénica potencial accesible para autoanticuerpos circulantes en el espacio extracelular (124). La enfermedad por anticuerpos anti-MOG (MOG IgG) es un trastorno desmielinizante inflamatorio del SNC con un curso monofásico o recurrente, que no cumple con los criterios EM u otras afecciones neuroinflamatorias conocidas y se produce en presencia de anticuerpos anti-MOG séricos detectados usando ensayos basados en células (CBA).

**Imagen 1:** Glicoproteínas de la mielina.



### 1.3.3.1. RELEVANCIA CLÍNICA DE LOS ANTICUERPOS ANTI-MOG EN POBLACIÓN ADULTA

En pacientes adultos, varios estudios han analizado la presencia de Ac anti-MOG con síndromes desmielinizantes adquiridos en pacientes adultos, con especial interés en formas de presentación con trastornos del espectro NMO seronegativas (32,124–134) en la última década. Se ha descrito una prevalencia aproximadamente un 5-6% de pacientes adultos, frente al casi 30% de pacientes en edad pediátrica (124,125). El espectro clínico de síndromes desmielinizantes adquiridos asociados a IgG MOG parece ser más amplio que lo que se había propuesto, sólo 1/3 de los pacientes cumplen los criterios para los trastornos del espectro NMO.

Tiene un ligero predominio en las mujeres, y la edad más frecuente es desde principios hasta mediados de los años treinta (130,139–141).

La forma de presentación más común es la neuritis óptica, que se presenta en 54 a 61% de los pacientes, seguida de mielitis, encefalomielitis diseminada aguda (EMAD), y encefalitis de tronco (125,126,128,129,138). Se ha reportado un curso recurrente entre el 44–83% de los pacientes, y la forma más frecuente de recurrencia también es en el nervio óptico (125,126,128,129,138).

Mader et al. (138) describieron en un estudio multicéntrico la presencia de anticuerpos anti-MOG en el suero de pacientes con NMOSD y síndromes con alto riesgo de conversión a NMO en 2013 usando por primera vez el ensayo en células para su detección. Detectaron niveles altos de anticuerpos en 31 pacientes con los siguientes fenotipos clínicos: EMAD (42%), síndromes considerados en este momento de alto riesgo de conversión a NMO (13%) (5 NO recurrente y 2 MTLE), NMO (7%), y NO aislada (6%). En esta serie la EMAD es el fenotipo más frecuente seguido de la NO. Este estudio incluye pacientes de edad pediátrica, en concreto la mediana de edad de los pacientes con EMAD es de 12 años, frente a 50 del resto. Todas la mielitis fueron longitudinalmente extensas.

En 2015 Kim et al. (139) evalúan la presencia de Ac anti-MOG y anti-AQP4 en una cohorte de 270 pacientes adultos con enfermedades inflamatorias desmielinizantes, detectando Ac anti-MOG en el 6.3% y Ac anti-AQP4 en 18.1%. Entre los 17 pacientes con Ac anti-MOG la presentación clínica más frecuente asociada fue la NO (83%), 2 pacientes tuvieron mielitis y 1 paciente EMAD. El curso fue recurrente en el 29%, todas consistentes en NO, y la primera ocurrió en todos los pacientes el primer año. El 20% de los pacientes presentaba naturaleza corticodependiente y aunque en general la positividad de IgG MOG suele definir una enfermedad con mejor pronóstico, el 23.5% de los pacientes de este trabajo presentaba secuelas importantes (122).

Ese mismo año Höftberger et al. (141) publicaron un trabajo describiendo la frecuencia y las implicaciones de los Ac anti-MOG en adultos con síndromes desmielinizantes sospechosos de neuromielitis óptica (NMO). Para ello se examinaron retrospectivamente muestras de 174 pacientes (48 NMO, 84 mielitis extensamente longitudinal (MTLE), 39 neuritis óptica (NO) y tres encefalomielitis aguda diseminada (EMAD) para Ac anti-AQP4 y Ac anti-MOG utilizando CBA. Se detectaron Ac anti-MOG en 17 (9,8%) pacientes y Ac anti-AQP4 en 59 (34%). Entre los pacientes con Ac anti-MOG siete (41%) tenían NO, cinco (29%) MTLE, cuatro (24%) NMO y uno (6%) EMAD. La NO fue el síndrome más frecuente asociado con Ac-MOG, seis de siete pacientes con NO aislada tuvieron un curso recidivante, mientras que el único caso monofásico desarrolló NO bilateral simultánea. En comparación con los pacientes con Ac anti-AQP4, aquellos con Ac anti-MOG fueron significativamente más jóvenes (mediana: 27 vs. 40.5 años), sin predominio femenino (53% vs. 90%), y el curso clínico fue más frecuentemente monofásico (41% vs. 7%) con un resultado benigno (mediana de la EDSS 1.5 vs. 4.0). Independientemente del síndrome clínico, los pacientes con

MOG tenían menos discapacidad y la mayoría se encontraba sin tratamiento cinco años después de inicio (128).

En 2016 se publicaron las dos cohortes más extensas son las descritas por el grupo español de Sepúlveda et al. (129) y el grupo alemán de Jarius et al. (126). Ambos estudios disponen de un periodo seguimiento clínico significativamente más largo que otros estudios previos más pequeños (148), observando una mayor proporción de pacientes con curso recurrente, (71 % en la serie española y 80% en la serie alemana). En ambas cohortes la NO es el fenotipo más frecuente, tanto como síntoma de presentación como forma de recurrencia. En serie de Sepúlveda et al. la NO se sigue de mielitis (23%), NO asociada a mielitis (9%), EMAD (4%), encefalomiелitis (2%) y encefalitis de tronco (2%) (129). En la serie alemana la NO se sigue en segundo lugar también de mielitis (18%), NO asociada a mielitis (10%), encefalomiелitis (6%) y encefalitis de tronco (2%), no describen ningún caso de EMAD (126). Aproximadamente 1/4 de los pacientes de ambas series cumple diagnósticos de espectro de enfermedades de NMO en la última visita de seguimiento. La EDSS en la última visita fue de 2.5 y 2 puntos en la serie española y la alemana, respectivamente. Los hallazgos de ambas cohortes Europeas contradicen la suposición de estudios previos de que los Ac anti- MOG están asociados con una variante leve y monofásica del espectro de enfermedades de NMO (161).

Cobo-Calvo et al. (142) describieron una cohorte de 13 pacientes con mielitis asociada a IgG MOG, que fueron más jóvenes y con mejor pronóstico que pacientes Ac anti-MOG negativos. Después de una media de seguimiento de 44 meses, 6 pacientes (46%) tenía un curso recurrente; 4 de ellos tenía el diagnóstico final de NMO con episodios de NO y dos de mielitis recurrente.

Recientemente se ha publicado dos casos de encefalitis asociada con Ac anti-MOG que se diagnosticaron erróneamente por vasculitis del SNC de vasos pequeños debido a los resultados de la biopsia (143). Son dos casos con presentaciones menos típicas que incluyen cefalea, febrícula, encefalopatía y afectación de pares craneales, entre otros. Uno es un niño de 5 años, que tiene hasta cinco recurrencias en los primeros dos años, incluido un episodio de neuritis óptica, que en la actualidad permanece estable desde que se inició la terapia de depleción de células B con Rituximab.

En cuanto a la EM, rara vez se detectan IgG MOG en el suero de pacientes adultos con esclerosis múltiple (130,135) . Se ha encontrado en un pequeño subgrupo de EM de adultos que habitualmente presenta características atípicas como neuritis óptica grave, mielitis grave y extensa o afectación del tronco cerebral; que son más similares al fenotipo de los trastornos del espectro NMO (130,135).

En resumen, los anticuerpos anti-MOG se asocian con un espectro creciente de fenotipos clínico- radiológicos, solapados parcialmente con el espectro de NMO y la EM, y con un alto riesgo de un curso recurrente de la enfermedad.

### NEURITIS ÓPTICA ASOCIADA A ANTICUERPOS IgG MOG

La NO es el fenotipo más frecuente en las enfermedades relacionadas con IgG MOG (102,126,128,128,129,140), y estudios recientes han sugerido que estos anticuerpos están específicamente asociados con el perfil CRION (136,144,145). Es frecuente la afectación bilateral simultánea, así como la naturaleza esteroidea-dependiente. Chalmoukou et al. publicaron una serie de 8 pacientes con NO y anticuerpos anti-MOG, y cinco los pacientes presentaron un curso recurrente con naturaleza esteroidea dependiente, presentando recurrencias al reducir dosis o retirar esteroides (144) . Este mismo año, Ramanathan et al. (143) detectaron Ac anti-MOG en nueve pacientes, ocho de los cuales se presentó con una NO bilateral simultánea, y un paciente con NOB y MTLE secuencial. Seis de ellos tuvo un curso recurrente. Los nueve pacientes presentaron edema prominente del nervio óptico o papilitis, que se resolvió con corticoides en seis de ellos. Los pacientes respondieron precozmente al tratamiento con corticoides, y presentaron recurrencias precoces al retirarlos. De forma que con este trabajo demuestran una fuerte asociación de estos anticuerpos a la NO bilateral, con un fenotipo característico consistente en un curso recurrente en la mayoría, con carácter corticodependiente, y con buen pronóstico visual si se instaura un tratamiento precoz. Este fenotipo recuerda a la descripción original de Kidd de CRION. En la serie de Matsuda et al. (145), el perfil clínico de la enfermedad seropositiva para MOG también se parece al CRION también, con frecuente afectación bilateral simultánea, y respuesta rápida a los esteroides y recurrencia tras la retirada de los mismos.

En la serie de Akaishi et al. (146) que incluye NO asociadas a autoanticuerpos (anti-MOG y anti-AQP4) y en el contexto de EM. Entre los pacientes con NO asociada a IgG

MOG discapacidad visual comparable a la de los pacientes con Ac anti-AQP4, pero con mejor pronóstico.

En la serie alemana de Jarius (127), el primer brote afectó a ambos ojos en el 40,5%, y el 34.4% de los que inicialmente fue monocular terminó siendo bilateral. En cuanto a los síntomas asociados en esta serie, en un tercio de los pacientes, la alteración para la percepción de los colores y el papiledema fueron los únicos síntomas clínicos. La mayoría de los pacientes reportó dolor retroocular o dolor con los movimientos oculares (127).

Da Costa et al. (134) publicaron un trabajo descriptivo en el que comparaban las características clínicas, radiológicas y de laboratorio de pacientes con NO asociada a la EM, NO idiopática y NO asociada a Ac anti-MOG. Todos los pacientes con EM fueron negativos para los Ac anti-MOG, como ya habían publicado otros estudios (136,144). Los pacientes con Ac anti-MOG frecuentemente tuvieron NO bilateral simultánea. En esta serie el predominio masculino contrasta con el predominio femenino en la EM. Este y otros estudios previos (141) sugieren una edad mayor en comparación con los subgrupos negativos para IgG MOG. No se encontraron lesiones cerebrales en la RM, sin embargo, si se observó realce en los nervios ópticos en la RM orbitaria en cuatro de los cinco pacientes con Ac anti-MOG.

En una serie muy extensa de Shangai publicada recientemente (147), que incluye 49 pacientes con NO asociada a IgG MOG, 70 pacientes con NO asociada a AQP4 Ig G y 100 pacientes con NO seronegativa. Los pacientes con NO asociada a IgG MOG mostraron una mayor tasa de recurrencia y afectación bilateral como ya se ha descrito. No hubo diferencias entre los tres grupos en el edema de nervio óptico. La recuperación de la AV fue buena en el grupo seronegativo y el grupo positivo para MOG Ig G, mientras que como era de esperar los pacientes con NO asociada a anticuerpos anti-AQP4 mostraron presentaron un mal pronóstico visual.

### 1.3.3.2. DIAGNÓSTICO

#### 1.3.3.2.1. ESTUDIO DE LCR

La pleocitosis en LCR puede ocurrir en el 44 a 85% de los pacientes y es más común en niños (135,136) y las proteínas pueden elevarse en aproximadamente un tercio de los casos (136). Las bandas oligoclonales positivas son inusuales, solo se detectan en el 6-17% (136).

### 1.3.3.2.2. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

La RM cerebral puede resultar anormal al inicio de la enfermedad en aproximadamente el 45% de los pacientes, y esta proporción puede aumentar con el curso de la enfermedad (127,136,137,148). No se han descrito un patrón de lesiones característico para a estos anticuerpos, a diferencia de los hallazgos radiológicos en pacientes con anticuerpos anti-AQP4 (107).

La mayoría de las lesiones son supratentoriales en sustancia blanca difusas, multifocales y mal definidas; la mitad bilaterales. Hasta un tercio puede tener lesiones infratentoriales, sobre todo en el tronco encéfalo. Pueden observarse lesiones periventriculares y yuxtacorticales, sugestivas de EM pero con menos frecuencia (137,148,149). Las lesiones talámicas y pontinas son más comunes en los pacientes con IgG MOG positivos en comparación con aquellos con Ac anti-AQP4 (137). En los niños, las lesiones talámicas bilaterales en el inicio son frecuentes y se pueden encontrar en aproximadamente el 60% de los pacientes (149). Se puede observar la resolución de las lesiones con el tratamiento.

En la fase aguda de la NO asociada a IgG MOG es frecuente el realce perineural de gadolinio. La presencia de edema en la cabeza del NO en la RM es altamente sugestivo de NO asociada a MOG Ig G(32). Al igual que sucede con los casos asociados a Ac frente AQP4 es frecuente la afectación longitudinalmente extensa y bilateral(137). La afectación se localiza en vía visual anterior con papiledema visible en el fondo de ojo y en RM es característica y altamente sugestiva de NO asociada IgG MOG. El segmento del nervio óptico más afectado es el retrobulbar, frente al intracraneal en los casos asociados a anticuerpos AQP4 (32).

Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen lesiones hiperintensas medulares en la RM. La afectación medular extensa es más frecuente que la parcial, y se afectan frecuentemente los segmentos lumbares y el cono medular (129).

### 1.3.3.2.3. DETERMINACIÓN IgG MOG

Actualmente se recomienda que IgG MOG se detecte en suero, utilizando un ensayo basado en células (prueba de fluorescencia indirecta o clasificación de células activadas por fluorescencia) y empleando MOG humano de longitud completa como el antígeno objetivo, específicamente frente el isotipo IgG1 (131,150).

### *RECOMENDACIONES PARA LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS MOG IG-G*

En 2018 se han publicado por primera vez las recomendaciones para la determinación de anticuerpos anti-MOG por parte de un consenso de expertos (151). Además, en esta misma publicación, se proporciona una lista de “red flags” o alarmas (clínicas, radiológicas, laboratorio) consideradas como características atípicas de estos anticuerpos, que deben hacer que se cuestione la validez de un positivo en determinados casos.

Indicaciones recomendadas para la prueba de determinación de IgG MOG en pacientes con síndromes desmielinizantes adquiridos SNC de supuesta etiología autoinmune (151):

1. Neuritis óptica, mielitis, encefalomiелitis, encefalitis de tronco o la combinación de cualquiera de ellas, de curso monofásico o recurrente
2. Hallazgos radiológicos (o electrofisiológicos en el caso de la NO con potenciales evocados visuales) de desmielinización en el SNC
3. Al menos uno de los siguientes hallazgos:
  - a. RM:
    - i. Mielitis longitudinalmente extensa en RM (>3 cuerpos vertebrales)
    - ii. Atrofia medular longitudinalmente extensa (>3 cuerpos vertebrales) en pacientes con antecedentes de mielitis aguda
    - iii. Lesiones del cono medular, especialmente al inicio
    - iv. Lesiones longitudinalmente extensas del nervio óptico (más de la mitad de la longitud del NO prequiasmático, hipertensa en T2 o con realce de gadolinio en T1)
    - v. Realce perineural de gadolinio en la fase aguda de la NO
    - vi. RM cerebral supratentorial normal en pacientes con NO, mielitis o encefalitis de tronco.
    - vii. RM cerebral anormal, pero sin lesiones sugestivas de EM

- viii. Lesiones extensas, confluyentes sugestivas de EMAD
- b. Funduscopia:
  - i. Papiledema prominente/papilitis/edema nervio óptico en fase aguda de la NO
- c. LCR:
  - i. Pleocitosis neutrofílica, con recuento de neutrófilos  $>50$  cel/ $\mu$ l
  - ii. BOC negativas
- d. Hallazgos clínicos:
  - i. NOB simultánea
  - ii. NO recurrente, con alta frecuencia de episodios
  - iii. Déficit visual / ceguera en uno o ambos ojos durante o después de NO aguda
  - iv. Episodios severos o frecuentes de mielitis aguda o encefalitis de tronco encéfalo
  - v. Afectación de esfínteres permanente o disfunción eréctil después de una mielitis
  - vi. EMAD, EMAD recurrente, EMAD multifásica o EMAD seguida de NO
  - vii. Insuficiencia respiratoria aguda, alteración del nivel de consciencia, cambios de carácter o crisis epilépticas (se requieren signos radiológicos).
  - viii. Inicio de la enfermedad entre cuatro días y cuatro semanas después de la vacunación
  - ix. Síndrome de aurea postrema de causa inexplicable
  - x. Teratoma coexistente o encefalitis NMDAr
- e. Respuesta al tratamiento:
  - i. Naturaleza esteroidea-dependiente: empeoramiento o reaparición de los síntomas o nuevas recurrencias al bajar dosis o suspender corticoides.
  - ii. Empeoramiento de la tasa de recaídas por tratamiento con inmunomoduladores o natalizumab, en pacientes mal diagnosticados de EM.
- f. Baja evidencia para el diagnóstico de EM

### 1.3.3.3.PRONÓSTICO

Los estudios iniciales sugerían que los Ac MOG se asociaban a una enfermedad de curso monofásico y más benigno que la asociada a los Ac anti-AQP4

(111,124,140,141). Los datos actuales de cohortes más extensas con pacientes con Ac anti-MOG con periodos de seguimiento clínico más largo revelan que la mayoría de los pacientes tiene un curso recurrente (127–129,136). Se ha visto que la severidad del primer episodio se asocia más a la acumulación de discapacidad que un mayor número de recurrencias (136). En la serie de Ramanathan, la mediana de la EDSS en la fase aguda es de 5, y en la última visita de 1 punto, sugiriendo que la mayoría de pacientes tienen buen pronóstico (136). En los casos de NO, aunque tanto los pacientes con NO asociada a IgG MOG como los casos asociados Ac anti-AQP4 pueden debutar con gran afectación visual; los casos asociados a IgG MOG responden mejor al tratamiento con esteroides y tienen mejor pronóstico visual y menos secuelas. Esto está muy bien reflejado en una encuesta nacional en Japón reciente (152) que incluía a pacientes con NO asociada a autoanticuerpos o seronegativa, y se observó que a menor agudeza visual ( $<0,3$ ) estaba en el grupo AQP4 (86.1%), seguido por el grupo doble negativo (82.0%) y el grupo MOG (77.8%). Sin embargo, la proporción de pacientes con agudeza visual final  $<0,3$  fue de 7,7% en el grupo MOG, 65,2% en el grupo AQP4 y 31,6% en el grupo doble negativo. Estos resultados demuestran que, si bien la NO asociada a Ac anti-MOG como la NO asociada a Ac anti-AQP4 tuvieron niveles similares de pérdida de agudeza visual al inicio de la enfermedad, los casos con anticuerpos anti-MOG tuvieron mejor AV tras el tratamiento (152). Sin embargo, el pronóstico visual no es bueno en todos los pacientes, en la serie alemana de Jarius (127), en el último seguimiento, alrededor de un tercio de todos los pacientes estaban funcionalmente ciegos ( $AV < 0.1$ ) en un ojo o ambos o tenían una discapacidad visual severa ( $VA > 0.1$  y  $\leq 0.5$ ).

### 1.3.3.4. TRATAMIENTO

Hasta el momento, no hay ensayos controlados de tratamiento en pacientes con enfermedades asociadas anticuerpos anti-MOG, y experiencia de observación abierta es limitada. En general, los protocolos de tratamiento actuales tienden a seguir los trastornos del espectro NMO (153).

Los pacientes con anticuerpos MOG parecen tener una respuesta rápida a esteroides y al recambio plasmático aunque también existe una tendencia a recaer rápidamente en la suspensión o descenso de los esteroides, lo que requiere una inmunosupresión de mantenimiento en algunos pacientes (127,136,153).

De forma similar a los pacientes con trastornos del espectro NMO con Ac anti-AQP4 positivos, el tratamiento electivo en la fase aguda es la metilprednisolona intravenosa (1 gramo al día durante tres o cinco días); reservando el recambio plasmático a una segunda línea para los casos refractarios a los esteroides. El 40% de los casos tienen una recuperación completa o casi completa con el recambio plasmático; aunque para la NO no ha demostrado su eficacia (136).

El tratamiento inmunosupresor a largo plazo suele reservarse para los pacientes con curso recurrente. Tratamientos a largo plazo con prednisona oral, inmunoglobulinas intravenosas, rituximab, micofenolato de mofetilo, metotrexato o azatioprina reducen la tasa de recaída anualizada en los síndromes desmielinizantes asociados a anticuerpos anti-MOG (136). Sin embargo, en algunos casos tanto el tratamiento agudo como el preventivo fallan y la discapacidad se acumula de forma precoz. En la serie de Jarius se alcanzó una discapacidad visual severa o ceguera funcional en la última visita de seguimiento en el 36% de los pacientes(127).

### 1.3.4. NEURITIS ÓPTICA RECURRENTE DE ETIOLOGÍA NO CONOCIDA

Del 3-5% de los casos de NO tienen un curso recurrente en ausencia de una enfermedad de base neurológica o sistémica (4). Esta entidad se conoce como neuritis óptica recurrente (NOR). Se han descrito dos formas de RON. La neuritis óptica inflamatoria recurrente crónica o CRION (32%), descrita originalmente por Kidd (154,155), se refiere a los casos con una respuesta temprana al tratamiento con corticoides o recurrencia precoz al reducir o suspenderlos, mientras que el RION (68%) es una NO inflamatoria recurrente no progresiva sin dependencia de esteroides (156).

En 2003 Kidd y colaboradores describieron una serie de 15 pacientes con neuropatía óptica inflamatoria subaguda, frecuentemente bilateral y dolorosa, que cursaba con remisiones y recurrencias, y sin datos de enfermedad desmielinizante en SNC o enfermedad sistémica autoinmune (154) . La característica clínica más importante de este síndrome era su naturaleza esteroidea dependiente, de forma que los pacientes requerían inmunosupresión continua para prevenir futuras recurrencia. A pesar de que se comportan como una neuropatía óptica granulomatosa, durante una mediana seguimiento de 8 ( $2 \pm 26$ ) años no se evidenciaron datos de sarcoidosis sistémica (154).

Las características más importantes de las NO de la serie de la serie Kidd fueron el dolor severo y persistente, la afectación bilateral en todos los pacientes (secuencial o simultánea), la severidad (65% AV  $\leq$  20/200 en el ojo afecto), y la respuesta a corticoides, rápida mejoría al iniciarlos y recurrencia precoz al retirarlos (154). Además en la RM cerebral no se detectaron lesiones, salvo realce de gadolinio en el nervio óptico en la mayoría de los pacientes, fue frecuente en papiledema en el fondo de ojo, y el estudio de exclusión de otras causas (ECA, ANA, BOC en LCR) fue negativo (154).

Este síndrome recibió el nombre de CRION, y su característica fundamental es la dependencia de esteroides y/o el empeoramiento entre las recurrencias (154). En 2010 Petzold introduce el término de RION, para aquellos pacientes con NOR sin evidencia de desmielinización en la RM en los que no existe empeoramiento entre los brotes y/o dependencia de esteroides (156).

Desde la publicación de Kidd et al. se producen importantes avances; un año después Lennon publica el descubrimiento de autoanticuerpos específicos para la NMO (IgG NMO) (104). En 2006, Wingerchuk et al. introduce el término de espectro NMO incluyendo formas clínicas incompletas con Ac anti-AQP4 positivos (95). En 2011 se comprueba que los Ac anti-NMO no son específicos del CRION (155) y en 2013, Petzold et al. publica una revisión con la serie más larga de casos de CRION, que incluye 122 casos, y proponen unos criterios diagnósticos (157) :

1. Historia: un episodio de NO y al menos 1 recurrencia
2. Clínica: evidencia objetiva de pérdida de función visual
3. Laboratorio: Anticuerpos IgG NMO seronegativos
4. Imagen: realce de gadolinio del NO en la fase aguda
5. Tratamiento: respuesta al tratamiento inmunosupresor y recurrencia en la retirada o reducción de la dosis de este.

Tras esta publicación, se han publicado varias series más pequeñas de pacientes con NOR.

En 2013 Waschbisch et al. publicaron una de 10 pacientes con NOR con un periodo de seguimiento medio de 3.5 años. 7 de los pacientes sufrieron episodios de NOB simultánea, tres al inicio y el resto durante el seguimiento (158). La AV fue severa en el nódulo de la enfermedad (20/200 a 20/800). Seis de los pacientes cumplían los criterios de CRION. Dos de los tres pacientes con NO aislada, tuvieron un intervalo libre de enfermedad de años de duración, antes de convertirse en CRION; sugiriendo que procesos que inicialmente pueden parecer benignos como una NO aislada pueden convertirse después de varios años en un proceso crónico recidivante (158).

Benoilid et al. publicaron una serie extensa de neuritis óptica recurrentes que incluía 62 pacientes (4). Clasificaron a los pacientes en RION cuando había mejoría o estabilidad de la AV entre recurrencias y en CRION cuando había una disminución progresiva de la AV entre los episodios. Esta definición de CRION es distinta de la original, para los autores la naturaleza progresiva del curso de NO parecía más significativa que la dependencia de corticoesteroides, debido a la dificultad para interpretar a esta última. De los 62 pacientes, 42 se clasificaron como RION y 20 como CRION. La dependencia de esteroides apareció en un porcentaje menor al esperado: en el 10% de los RION y en el 30% de los pacientes con CRION. El 32% de los pacientes tuvo al menos un episodio de NOB simultánea. Tanto el primer episodio como la AV final fue peor en el grupo CRION que en los pacientes clasificados como RION. La mediana de tiempo desde el inicio hasta  $AV < 1/10$  fue significativamente menor en el grupo CRION que en el grupo RION. En este trabajo, el grupo de pacientes clasificado como RION, es subgrupo de pacientes con una forma «benigna» de NOR, sin IgG NMO, con AV final  $> 0.8$  para ambos ojos en el 70% de los pacientes. Los Ac anti-AQP4 resultaron positivos en siete pacientes, en los que el primer episodio fue más severo de forma significativa que en los seronegativos (4).

Piccolo et al. (159) describen la historia natural de pacientes con NO que debutan con alguna de las siguientes características consideradas atípicas: severidad inicial, curso recurrente o presentación bilateral simultánea. La mitad de los pacientes (53.6%) resultó positiva para IgG NMO, el 25% para IgG MOG y un 21.4% fueron seronegativos para ambos anticuerpos. Se detectaron autoanticuerpos en todos los diagnósticos clínicos (trastornos del espectro NMO, NOR, NO monofásica), excepto para los pacientes clasificados como EM. 5 pacientes seronegativos fueron clasificados como NOR, en el

80% se afectaron ambos nervios ópticos y todos debutaron con un primer episodio severo y mal pronóstico visual en la última visita, con mala respuesta a la inmunosupresión. Estos pacientes se parecen más a la definición de CRION por Benoit que a la original de Kidd.

Un estudio reciente iraní describe las características demográficas y clínicas de 22 pacientes (160). El criterio que utilizan estos autores para distinguir CRION de RION es la corticodependencia. De los 22 pacientes, 14 requieren inmunosupresión para prevenir recurrencias, por lo que cumplen criterios de CRION y 6 se clasifican como RION. Hay un predominio de mujeres en la serie, con una edad media de 32 años. 4 pacientes sufrieron episodios de NOB simultánea. El número medio de recurrencias fue de 2.95. No hubo diferencias en la edad de inicio, duración de la enfermedad y seguimiento entre los dos grupos, pero sí en el número de ataques que fue mayor en el grupo CRION previamente a iniciar tratamiento. Durante los cuatro años de seguimiento medio de este estudio, cuatro pacientes del grupo CRION convirtieron a trastornos del espectro NMO, el resto sigue con el diagnóstico de CRION y RION (160).

Actualmente los pacientes se clasifican como RION cuando existe mejoría y estabilidad de la función visual entre las recaídas mientras que cuando existe un mayor grado de disminución de la agudeza visual con escasa recuperación que le confiere un carácter progresivo, se clasifican como CRION. El CRION se acompaña de dolor intenso que incluso puede persistir tras la recuperación visual y se caracteriza por una afectación bilateral que puede ser tanto simultánea como secuencial, pudiendo ser el periodo de latencia de incluso años. Aunque los indicadores clínicos son útiles y son las principales características que distinguen a RION de CRION, existe una dificultad para clasificar a los pacientes especialmente debido a la ausencia de biomarcadores específicos.

La NOR puede progresar con el tiempo a enfermedades desmielinizantes del SNC. Los estudios de la historia natural de NOR han demostrado un riesgo global más bajo de progresión a la EM que el que se encontró en el estudio de la ONTT (23). En un estudio de historia natural de la NOR, anterior al descubrimiento de los autoanticuerpos IgG NMO, se encontró una tasa de conversión a EM del 14.4% y a NMO del 12.5% a los cinco años, y del 29% y 12% respectivamente a los diez años (42). Estudios posteriores sugieren que entre 20-25% de los pacientes con NOR convierte a NMO en

los primeros cinco años, y que esta tasa sube al 50% en los pacientes seropositivos para Ac anti-AQP4 (103,161). En el estudio de retrospectivo de Benoit et al. (4) a ocho años se observó una tasa de conversión a EM del 20-30%, 12% para la NMO y de 5-10% para enfermedades sistémicas.

En cuanto al diagnóstico, se trata de un proceso de exclusión de otras causas. La RM cerebral no debe mostrar alteraciones salvo el realce del nervio óptico. Colpak et al. demostraron alteraciones en estudios de RM de imagen de tensor de difusión (DTI) en la SB aparentemente normal en una cohorte de pacientes con CRION (162). Se trata del único trabajo que ha estudiado el impacto de CRION en el cerebro. En este estudio, se analizan los cambios en la sustancia blanca aparentemente normal en un grupo de seis pacientes con CRION utilizando DTI. Estos autores demostraron efectos generalizados en el cerebro que implicaban no solo el tracto visual, como era de esperar debido a la degeneración Walleriana, sino también en el cerebelo, el pedúnculo cerebeloso superior derecho, el cuerpo y el esplenio del cuerpo calloso, el tálamo izquierdo, el cíngulo posterior y el lateral bilateral, los haces de los tractos fronto-occipitales inferiores y los fascículos longitudinales inferiores, lugares donde se encontró una mayor fracción de anisotropía (FA) y una difusividad radial disminuida (DR) (162). Curiosamente, el hallazgo principal de este estudio, tanto en las vías ópticas como en el quiasma óptico, fue un aumento de la FA y una disminución de la RD, que es lo contrario de lo que ocurre en las lesiones desmielinizantes. Sin embargo, otras áreas de sustancia blanca mostraron cambios que sugieren inflamación o desmielinización. Por lo tanto, estos autores concluyeron que en el cerebro de estos pacientes, parecía producirse una combinación de procesos patológicos, lo que apoya la hipótesis de que el CRION es un trastorno independiente de la EM o del NMOSD (162).

En el LCR no aparecen bandas oligoclonales. La analítica de sangre es normal. Los IgG NMO son negativos, y como ya se ha descrito Un porcentaje de pacientes con CRION están asociados como hemos descrito previamente a anticuerpos anti-MOG.

Se requiere inmunosupresión precoz y prologada para controlar las recurrencias en pacientes con CRION. En la actualidad no existen estudios a largo plazo sobre la duración e intensidad de la inmunosupresión requerida (2). El tratamiento preventivo inmunosupresor en los casos de RION es controvertido, y la recomendación general es

no tratar de forma crónica (4). En la serie iraní, todos los pacientes del grupo RION respondieron bien al tratamiento agudo con MPIV y posterior descenso oral de corticoides, y se mantuvieron libres de brotes sin tratamiento durante una media de seguimiento de dos años (160).

**Tabla 8:** Resumen neuritis ópticas inflamatorias (163).

<b>Entidad nosológica</b>	<b>Definición</b>	<b>Características clínicas</b>	<b>Pruebas paraclínicas</b>	<b>Referencia</b>
<b>NO aislada*</b>	Episodio de NO único y aislado	Buen pronóstico	Se puede observar inflamación del NO en la RM, pero no hay lesiones a nivel cerebral ni medular. Autoanticuerpos (AQP4 y MOG) negativos	Petzold et al. (156)
<b>NO inflamatoria recurrente (RION)</b>	Episodios recurrentes espontáneos de NO aisladas	Buen pronóstico. Estabilidad y recuperación de la función visual entre recaídas.	Mismos hallazgos que en la NO aislada. Autoanticuerpos (AQP4 y MOG) negativos	Petzold et al. (156)
<b>NO inflamatoria crónica recurrente (CRION)</b>	Episodios recurrentes de NO aisladas al reducir o suspender corticoides	Naturaleza esteroidea-dependiente. Frecuentemente mal pronóstico	Mismos hallazgos que en la NO aislada. Autoanticuerpos (AQP4 y MOG) negativos	Petzold&Plant. (157)
<b>NO en el espectro de la NMO (NMO-NO)</b>	Episodios recurrentes espontáneos de NO	Curso recurrente, mal pronóstico	Hallazgos típicos NMO en la RM. Afectación extensa NO predominio posterior, quiasmática y retroquiásmatica. Ac anti-AQP4 positivos.	Wingerchuk et al. (95,110)

<b>NO asociada a Ac anti-MOG (MOG-NO)</b>	Episodio de NO único aislado o de curso recurrente	Afectación simultánea bilateral y curso recurrente frecuente, pronóstico variable. Mejor pronóstico que la NMO-NO	RM orbitaria: afectación extensa NO predominio anterior, prequiasmática. RM cerebral y medular normal. Ac anti-MOG negativos	Sepúlveda et al., Jarius et al., Chalmoukou et al. (126,144,164)
<b>NO en el contexto de la EM (EM-NO)</b>	Episodio de NO asociado a evidencia radiológica de diseminación en tiempo y espacio para EM	Buen pronóstico Recuperación en 2 meses en la mayoría de los casos	Hallazgos típicos de EM en la RM BOCG positivas	Polman et al. (163)
*Diagnóstico de exclusión de otras causas negativo.				

### 1.3.5. ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA (EMAD)

La EMAD es una enfermedad inflamatoria desmielinizante, más común en la infancia, caracterizada por desmielinización multifocal de la sustancia blanca cerebral y la médula espinal, y entre sus características es habitual que provoque NO bilateral y simultánea (2). Suele haber un antecedente infeccioso o vacunal. Lo más frecuentes es que tenga un curso monofásico, pero de forma muy inhabitual puede tener un curso recurrente, planteando así el diagnóstico diferencial con la EM; a diferencia de esta las recurrencias suelen ser precoces en los primeros meses(2). Los hallazgos en la RM son claves para el diagnóstico, con lesiones grandes bilaterales, multifocales y asimétricas, con captación de contraste de forma universal, y tendencia a desaparecer con el tiempo. Recientemente se ha descrito un fenotipo clínico asociado a anticuerpos anti-MOG en pacientes de edad pediátrica consistente en EMAD recurrente seguida de episodios recurrentes de neuritis óptica (106,107).

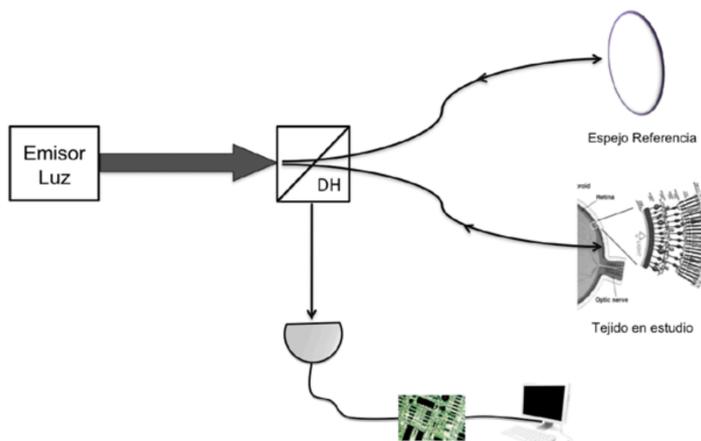
### 1.4. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

#### 1.4.1. FUNDAMENTO

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen no invasiva que obtiene imágenes tomográficas *in vivo* de tejidos biológicos accesibles ópticamente, como es el caso de la retina (167–171). La OCT puede considerarse un análogo óptico de la ecografía en modo B, en lugar de ultrasonidos, se utilizan ondas de luz que se reflejarán en los tejidos a estudiar (172). Con la OCT, la retina es escaneada por un haz de luz infrarroja cercana, y la magnitud y el retardo del eco de la luz retro dispersada se miden para crear una imagen de alta resolución de sección transversal o tridimensional (172).

Esta técnica se basa en el principio óptico de la interferometría, que consiste en combinar las ondas de luz provenientes de diferentes superficies para generar una imagen de mayor resolución. La luz infrarroja de baja coherencia es generada por un diodo superluminescente y el haz se divide por un interferómetro en dos componentes: uno se refleja en el espejo de referencia, mientras que el otro entra al ojo y se refleja desde las estructuras retinianas. En la retina, el haz de luz recorrerá las diferentes capas y, en función de su capacidad de absorción o refringencia, cada una de estas emitirá una onda de luz de vuelta hacia el receptor. Los patrones de interferencia resultantes pueden procesarse para proporcionar información sobre el grosor de la CNFR y el volumen de la mácula (168,172).

**Imagen 2:** Principios técnicos de la tomografía de coherencia óptica. Un generador de luz emite una onda de luz infrarroja que se dividirá en el divisor de haces (DH). El espejo de referencia y las diferentes capas de la retina emitirán una onda de luz de vuelta al receptor. Los patrones de interferencia recibidos se procesarán, se generará una imagen y se obtendrán los datos del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (173).

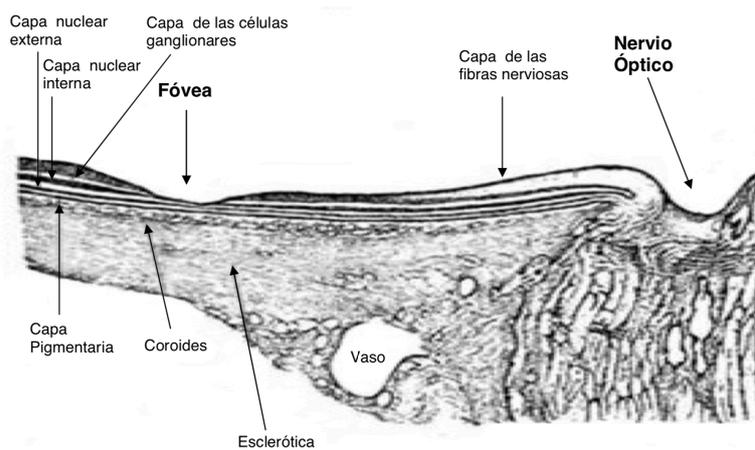
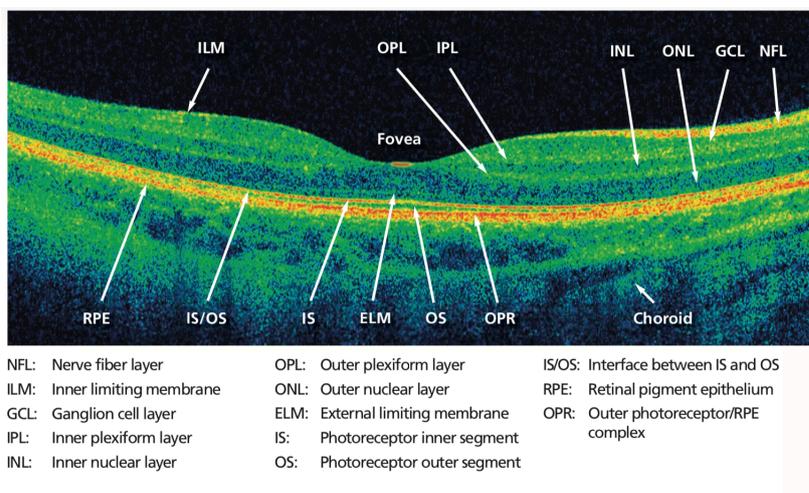


Existen dos tipos de OCT: *time-domain OCT (TD-OCT)* y *spectral-domain OCT (SD-OCT)*, ambas se basan en el principio de interferometría descrito, pero difieren en la forma en que se procesa la luz reflejada desde el ojo o desde el espejo de referencia. En la *SD-OCT*, el espejo de referencia está fijo y se utiliza un espectrofotómetro para analizar los patrones de interferencia mediante la ley física de transformación de Fourier para analizar conjuntamente la información recibida. De forma que la obtención de imágenes es más rápida (hasta 30.000 escáneres por segundo) y de mejor calidad, al evitar la distorsión por los movimientos oculares (168,172).

Durante la realización de la prueba, el paciente debe permanecer sin realizar movimientos oculares ni cefálicos considerables, durante los segundos en los que se adquieren las imágenes, y eso supone de las principales limitaciones. Se están acortando los tiempos con los modelos nuevos, de forma que se tarda uno o dos segundos. La patologías oftalmológica que produce opacidades de medios oculares, como cataratas, leucomas corneales, hemovitreo, etc. Limitan también la técnica al interferir en el paso de la luz.

## INTRODUCCIÓN

**Imagen 3:** Corte tomográfico de alta definición ojo sano. Debajo se observa dibujo del mismo corte de las capas de la retina.



La OCT permite evaluar y cuantificar la capa de las fibras nerviosas de la retina peripapilar (CNFRp) de un modo rápido, sencillo, reproducible y no invasivo. El programa de análisis de datos de la OCT es capaz de medir el grosor de la CNFRp y generará valores medios del grosor de esta capa de forma global y por cuadrantes, expresados de forma cuantitativa (en  $\mu\text{m}$ ). El programa incorpora una base de datos normalizada por edad y sexo, de forma que los valores pueden distribuirse también de forma cualitativa en función de si se encuentran dentro del rango de normalidad (entre los percentiles 5 y 95) o no(167,169,174) .

### 1.4.2. HALLAZGOS DE LA OCT EN ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES QUE CURSAN CON NO

La particularidad de la CNFRp es que se encuentra desprovista de mielina, por lo que su examen aporta datos sobre el daño axonal que acompaña a los procesos neurodegenerativos sin la contaminación del proceso desmielinizante. De ahí que actualmente los hallazgos de OCT se consideren biomarcadores de daño en la EM con o sin NO. La CNFRp está formada por los axones de las células ganglionares de la retina que se unen para formar el nervio óptico. El volumen macular se determina por el número de cuerpos de las células ganglionares de la retina, fotorreceptores y otro tipo de células (175).

Cualquier patología que produzca un daño en el nervio óptico producirá daño en los axones que lo conforman y, en consecuencia, una disminución en el grosor de la RNFL. Por tanto, un episodio de neuritis óptica, producirá una alteración en la RNFL detectable por la OCT (174).

Desde que Paresi et al. (176), demostrarán hace veinte años, por primera vez con OCT el adelgazamiento de la CNFR en pacientes con EM y antecedentes de NO, se han publicado muchos estudios describiendo las diferencias existentes en el grosor de la CNFR en los pacientes con EM comparados con controles sanos (167,177–180). En un metaanálisis de Petzold et al., se encontró que la CNFRp se encuentra adelgazada, de forma bastante consistente entre los diferentes estudios, en los pacientes afectados de EM que han padecido una neuritis óptica (171). La media de adelgazamiento fue de  $-20,38 \mu\text{m}$  (IC 95% =  $-22,86$  a  $-17,91 \mu\text{m}$ ) en el ojo con neuritis óptica respecto a controles sanos y de  $-13,84 \mu\text{m}$  (IC 95% =  $-15,97$  a  $-11,72 \mu\text{m}$ ) al compararlo con el ojo contralateral, sin antecedentes de NO, de pacientes afectados de EM. Varios estudios han encontrado una disminución significativa en la media del espesor de la CNFRp y del volumen macular en los ojos de pacientes con EM, con y sin historia de NO (175,177–179). Además estos cambios se producen en todos los tipos de EM y las formas progresivas tienen un mayor descenso del espesor de la CNFRp y del volumen macular que las formas recurrentes remitentes (177). Se ha demostrado la utilidad de la OCT para predecir el riesgo de empeoramiento de la discapacidad a largo plazo a través de la monitorización del espesor de la CNFRp.

La reducción del espesor de la CNFR y del volumen macular se ha demostrado mayor en los NMOSD respecto a la EM (181). Se ha demostrado que la CNFR es significativamente más delgada en los ojos de pacientes con trastornos del espectro NMO que han experimentado NO comparado con ojos de NO de pacientes con EM (182). El adelgazamiento severo de la CNFR presumiblemente se debe a una degeneración de los axones de las células ganglionares de la retina. El volumen macular también está significativamente reducido en los ojos con NO en los NMOSD. Además, la agudeza visual es gravemente anormal en los ojos con NO de los pacientes con NMOSD comparado con los controles y pacientes EMRR. Estos datos, en conjunto, sugieren que la NO es un proceso más destructivo y con mayor potencial de causar discapacidad visual en los NMOSD que en la EM. También se ha observado que el primer episodio de NO parece causar mayor adelgazamiento de la CNFR tanto en pacientes con NMOSD como con EMRR. En los ojos sin historia de NO de pacientes con trastornos del espectro NMO no se consigue demostrar anomalías significativas. En los trastornos del espectro NMO el daño de la retina parece ser resultado predominantemente de los episodios de NO, lo que difiere de la EM, en la que la OCT puede detectar anomalías en la retina incluso en pacientes sin historia de NO, y en formas EMPP (183).

En algunas circunstancias, la OCT puede ser un complemento útil para diferenciar la NO debida a NMOSD, a EM o aislada. Una diferencia  $> 15\mu\text{m}$  en el espesor de la RNFL entre ambos ojos, es más probable que ocurra en los NMOSD (75%) que en la EM RR (24%), en los primeros tres meses tras la NO (183). Para algunos autores, la OCT puede ayudar a diferenciar EM del espectro de NMO estudiando los ojos sin antecedentes de NO (184).

Un estudio reciente de Green y Cree mostró una pérdida promedio de RNFL en la NO asociada a la EM de  $17.6\ \mu\text{m}$  en comparación con una reducción promedio de  $31.1\ \mu\text{m}$  en la NO asociada a los trastornos del espectro NMO (101).

Al igual que sucede en pacientes con EM, la función visual se correlaciona bien con el grosor de RNFL en pacientes con trastornos del espectro NMO, sin embargo la correlación es más débil, probablemente debido a la distinta fisiopatología de ambas entidades (185,186). Outteryck et al., encontraron una correlación significativa entre la EDSS y los valores de OCT tanto para EM como los trastornos del espectro (184).

Estudios recientes han demostrado una buena correlación entre las medidas de RNFL y la atrofia de materia blanca y gris (187) y la fracción parenquimatosa cerebral (188) en pacientes con EM. En pacientes con NMO, Von Glehn et al., observaron un adelgazamiento significativo cortical NMO (1.55 mm) en comparación con controles sanos (1.62 mm,  $p = 0.027$ ) y una correlación positiva entre RNFL y grosor cortical (189).

En ojos de pacientes con CRION también se ha demostrado reducción severa y significativa del espesor de la RNFL respecto a la EM, sin embargo esta reducción no es diferente a la encontrada en pacientes con trastornos del espectro NMO (4,190). Usando SD-OCT se observó que un espesor de 41 micrometros de la CNFR era específico de NO asociada a los NMOSD y al CRION cuando se comparaba con EM (4).

En pacientes con anticuerpos anti-MOG se ha detectado atrofia de la RNFL con la OCT tanto en ojos con NO como sin NO (191). La atrofia se producía en todos los cuadrantes de la CNFR, siendo los cuadrantes temporales los más afectados. La afectación subclínica y el patrón de afectación de la CNFR es similar al que se observa en la EM.

Dos estudios recientes comparan hallazgos de OCT en pacientes con AC MOG vs pacientes con Ac anti-AQP4 +. Pache y col. (192) analiza 16 pacientes con Ac MOG+, 16 pacientes del espectro de enfermedades NMO con Ac anti-AQP4 +, y 16 controles sanos. El daño en la capa de las fibras nerviosas de la retina fue comparable entre ambos grupos de pacientes seropositivos, sin embargo, mientras que en los pacientes con Ac MOG positivos, el daño parecía estar más motivado por la frecuencia de las neuritis ópticas, en el subgrupo con Ac anti-AQP4 + se relacionó más fuertemente con la gravedad de la neuritis óptica. Hallazgos similares también fueron obtenidos por Havla et al. [36] que analizaron 13 pacientes con anticuerpos MOG positivos (cuatro neuritis óptica recurrente, cuatro EM adultos, tres encefalomiелitis recurrente y dos NMOSD), 13 pacientes con EM, 13 controles sanos y 19 pacientes con NMOSD con anticuerpos AQP4. Lo mismo sucede en un estudio de Martinez-Lapiscina et al., en el que se investigó si a través de la OCT se podría distinguir una NO asociada a anticuerpos anti-AQP4 o anticuerpos anti-MOG, y lo compararon con pacientes con NO asociadas a EM (193). Encontraron un adelgazamiento significativamente mayor de la RNFLp en los pacientes con NO asociada Ac anti-AQP4 respecto a los pacientes con NO asociada Ac

anti-MOG y a EM. No se encontraron diferencias entre los pacientes con NO asociada a Ac anti-MOG y los pacientes con EM (193).



---

## **2. HIPÓTESIS**



### 2. HIPÓTESIS

Establecer la naturaleza recurrente tras un primer episodio de neuritis óptica es difícil. Existen una serie de factores (clínicos y paraclínicos) que permiten establecer la sospecha diagnóstica y/o el riesgo de conversión hacia una EM, trastornos del espectro NMO o RION/CRION. El más conocido y con mayor asociación al riesgo de conversión a una EM clínicamente definida son las lesiones en la RM cerebral.

En los últimos años, el descubrimiento de nuevos autoanticuerpos ha transformado la forma en que diagnosticamos y tratamos las enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (SNC), incluida la neuritis óptica. La identificación de los pacientes con trastornos del espectro NMO se ha facilitado con la identificación de un biomarcador de esta enfermedad, IgG-NMO, aunque un considerable número de pacientes siguen siendo seronegativos a pesar de cumplir los criterios clínicos definidos para los NMOSD. En la última década muchos son los trabajos que han descrito la asociación de anticuerpos frente a MOG en pacientes con fenotipo NMOSD, especialmente con neuritis ópticas, que seronegativos para los Ac-AQP4. La neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica (RION/CRION) es un síndrome clínico que cursa con episodios repetidos de NO en ausencia de pruebas de enfermedad desmielinizante en el SNC o enfermedad sistémica autoinmune. Hasta el momento no se han encontrado biomarcadores en relación con la misma. El mayor reto diagnóstico está pues en aquellos pacientes con NO recurrentes, con RM cerebral normal o que no cumple criterios de EM y seronegativos para Ig G-NMO o Ig G-MOG.

Reconocer la presentación clínica y las características paraclínicas de estas enfermedades, y por tanto realizar un diagnóstico del proceso subyacente en el curso temprano de la enfermedad es esencial para la instauración de un tratamiento correcto. En este estudio se realiza una descripción y una comparativa de las principales características clínicas y paraclínicas de pacientes con procesos inflamatorios desmielinizantes primarios del sistema nervioso central que cursan con neuritis óptica (trastornos del espectro Neuromielitis óptica, Neuritis óptica recurrente y Esclerosis Múltiple). A través de dicha descripción se persigue facilitar el reconocimiento precoz del proceso subyacente, y si es posible, identificar nuevos biomarcadores.



---

## **3.OBJETIVOS**

---

### 3. OBJETIVOS

#### OBJETIVO PRINCIPAL:

Realizar una descripción de las características demográficas, clínicas y paraclínicas de una serie de pacientes con procesos inflamatorios desmielinizantes primarios del sistema nervioso central que cursan con neuritis óptica (NO) como primer episodio de su enfermedad. Así como realizar una comparativa de dichas características estratificando a los pacientes por:

- Grupos diagnósticos (Esclerosis múltiple, Trastornos del espectro NMO, Neuritis óptica recurrente) con y o sin controles.
- Casos y controles (grupo NMOSD y EM)
- Subgrupos diagnósticos (CRION, RION, NMOSD y EM)

#### OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Estudio del valor de parámetros de tomografía de coherencia óptica (espesor macular, grosor de la capa de las células ganglionares central, grosor central de la capa de las fibras nerviosas de la retina (CNFR) y por cuadrantes) como marcador de daño neuroaxonal en pacientes con antecedentes y sin antecedentes de NO. Comparativa de lo subgrupos diagnósticos.
- Determinación de la atrofia cerebral como marcador de daño neuroaxonal en pacientes con antecedentes de NO. Comparativa de lo subgrupos diagnósticos.
- Correlacionar parámetros de OCT con parámetros de atrofia cerebral, tiempo de evolución y con la agudeza visual, en la serie completa y entre las distintas entidades

## OBJETIVOS

---

- Correlacionar datos de atrofia cerebral con grado de discapacidad clínica (medido mediante EDSS y agudeza visual) y con el tiempo de evolución en la serie completa y entre las distintas entidades.
- Valorar la presencia de anticuerpos anti-MOG en el suero de los pacientes con neuritis ópticas recurrentes, y describir las características clínicas y paraclínicas de estos pacientes. Comparar las características de estos pacientes con el resto de los subgrupos diagnósticos (NMO seropositivo, NMO seronegativo, EM y NOR seronegativos)

---

## **4.METODOLOGÍA**

---

### 4. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional, transversal, y retrospectivo.

Para realizar este estudio se redactó un proyecto de investigación que se presentó y fue aprobado al Comité de Investigación Clínica del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Fe.

#### 4.1. PACIENTES Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se incluyen pacientes afectados de procesos de desmielinizantes del sistema nervioso central, en seguimiento en la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital La Fe de Valencia. Durante un periodo de 12 meses, entre octubre 2014 y octubre 2015, se valoraron a todos los pacientes.

Sujetos a estudio:

- 1- Pacientes con criterios diagnósticos de trastornos del espectro NMO y Ac-Anti AQP4 positivos
- 2- Pacientes con criterios diagnósticos de trastornos del espectro NMO y AC-Anti AQP4 negativos
- 3- Pacientes con neuritis óptica recurrente
- 4- Pacientes con Esclerosis Múltiple recurrente remitente e historia de neuritis óptica
- 5- Pacientes con Esclerosis recurrente remitente sin historia de neuritis óptica

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado sobre su participación en el estudio, en el que se explicaba detalladamente los objetivos del trabajo, las pruebas que se incluían en el protocolo exploratorio, y la posibilidad de abandonarlo en el momento en que lo desearan.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Trastornos del espectro NMO (NMOSD):
  - a. Firma de consentimiento informado

- b. Cumplir criterios diagnósticos del Consenso Internacional para el espectro de Neuromielitis óptica. Diagnóstico realizado por neurólogo experto en enfermedades desmielinizantes del servicio de Neurología del Hospital La Fe.
  - c. Haber descartado otros diagnósticos mediante pruebas pertinentes.
2. Neuritis óptica recurrente:
- a. Firma del consentimiento informado
  - b. Selección de pacientes con, al menos, 2 episodios de NO o un episodio de NO bilateral simultáneo o rápidamente secuencial o un episodio de NO esteroideo dependiente, tras haber excluido enfermedades desmielinizantes y trastornos autoinmunes con las pruebas complementarias pertinentes.
    - b.i. CRION: casos de NOR con una respuesta temprana al tratamiento con corticoides o recurrencia precoz al reducir dosis o suspenderlos; y con mayor grado de afectación visual de forma permanente
    - b.ii. RION: NO recurrente no progresiva, con mejoría o estabilidad de la función visual entre recaídas. Dependencia de esteroides menos frecuente pero posible.
3. Esclerosis Múltiple:
- a. Firma del consentimiento informado
  - b. Cumplir criterios diagnósticos de EMRR de Mc Donald 2010 y/o Criterios de Poser, por neurólogo experto en enfermedades desmielinizantes del hospital La Fe.
  - c. Se incluyen pacientes con formas inflamatorias de EM, Recurrentes-remitentes en su mayoría, y Secundarias progresivas, con y sin historia de Neuritis óptica.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes con patología ocular concomitante distinta a la neuritis óptica.
- Pacientes que no acepten participar en el estudio.

### 4.2. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Se realiza una visita basal única al paciente.

La recogida de datos se realiza a través de una revisión de la historia clínica.

Visita Basal del paciente:

- Explicación del estudio.
- Entrega y firma del consentimiento informado.
- Exploración neurológica y agudeza visual.
- Revisión de historia clínica (ver protocolo).
- Solicitud de pruebas (ver protocolo).

### **PROTOCOLO DEL ESTUDIO:**

*Datos recogidos:*

- **Características demográficas:** fecha de nacimiento, edad inicio, sexo.
  
- **Características de las neuritis ópticas:**
  - Unilateral/bilateral
  - Curso: monofásico/recurrente
  - Número de episodios
  - Latencia entre episodios
  - Respuesta al tratamiento
  - Secuelas, progresión.
  
- **Datos clínicos:**
  - Pacientes con espectro NMO:
    - Fenotipo clínico
    - Número de brotes
    - Tiempo de evolución
    - Agudeza visual (Optotipo de Snellen, escala decimal).
    - Exploración neurológica (escala EDSS)

- Tratamientos recibidos
- Pacientes con EM (con y sin historia de NO):
  - Forma de la enfermedad (EM RR, EM SP)
  - Tiempo de evolución
  - Número de brotes
  - Exploración neurológica (escala EDSS)
  - Tratamientos recibidos
- Pacientes con Neuritis ópticas recurrentes:
  - Tiempo de evolución
  - Agudeza visual.
  - Historia de la NO
  - Tratamientos recibidos.
- **Datos analíticos:** se extraen de la historia clínica, ya que se han ido realizando en la práctica habitual:
  - Líquido cefalorraquídeo (LCR):
    - Pleocitosis
    - Presencia de bandas oligoclonales IgG (BOCG) e IgM (BOCGM)
  - Suero
    - Autoinmunidad
    - Enzima convertidora de angiotensina

### *Pruebas realizadas:*

- **Determinaciones analíticas:**

En la visita basal, tras explicar el estudio al paciente y firmar el consentimiento informado, se realiza una analítica de sangre, para la determinación de:

- Anticuerpos Ig G anti-AQ4 (Ac anti-AQP4 o AQP4 IgG)
- Anticuerpos Ig G anti-MOG (Ac anti-MOG o IgG MOG)

Los sueros de pacientes, tras firmar el consentimiento informado específico, se almacenaron en el Biobanco del Instituto de Investigación Médica del Hospital La Fe

(IISLaFe). Las muestras se dividieron en alícuotas y se almacenaron a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta que se hicieron las determinaciones, siguiendo los requisitos legales y éticos. Este estudio fue aprobado por Comité de Investigación Clínica del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Fe.

### Determinación de Ac anti-AQP4

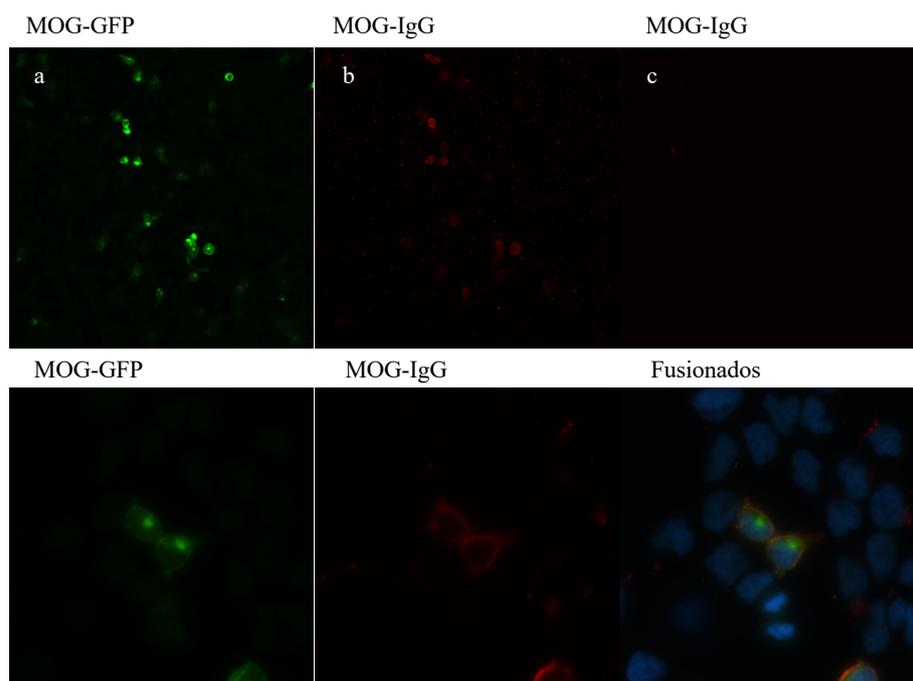
Inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células transfectadas por Aquoporina 4 (EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG), se realizó de acuerdo con el protocolo del fabricante. El suero se diluyó 1:10 en solución salina tamponada con fosfato (PBS)-Tween.

### Determinación de Ac anti-MOG

Ensayos basados en células (CBA: cell-based assay) con células HEK (human embryonic kidney) que se transfectaron con el plásmido recombinante pCEP4\_MOG-GFP que expresa el gen MOG humano de longitud completa y el gen GFP, este último en una posición C-terminal. Se transfectan células HEK (Lipofectamine (R) LTX y Reactivo PLUS <sup>TM</sup>, número de catálogo 15338-100, Invitrogen) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las muestras se montan y observan bajo un microscopio de fluorescencia (Olympus BX51, Tokyo Japón).

**Imagen 4:** Anticuerpos IgG MOG detectados con ensayo basado en células (CBA).

Células HEK-293A que expresan MOG-GFP de longitud completa humana (verde) (A) después de la adición de una muestra de suero RON positiva IgG MOG (B) y una muestra de suero MS negativa (C) (título de 1: 160). Los anticuerpos IgG MOG se visualizaron usando un anticuerpo IgG antihumano de cabra conjugado con Cy3 (rojo). Las imágenes se muestran con un aumento de 20 × (panel superior) y 100 × (panel inferior).



### - RESONANCIA MAGNÉTICA:

En la visita basal se solicitó un resonancia magnética cerebral y medular a todos los pacientes.

Se realizó un estudio convencional según el protocolo de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Universitari La Fe de Valencia. El examen se realiza en la misma resonancia de alto campo de 3 Teslas de fuerza de campo magnético (Siemens Trio, Siemens, Erlangen, Germany) con las secuencias potenciadas en T1, T2, FLAIR y T1 tras la administración de gadolinio. La valoración del nervio óptico se realizó con secuencias coronales ponderadas en T1 antes y después de la administración de gadolinio. Las lesiones medulares se estudiaron con secuencias sagitales STIR y T2.

Se analizó:

- Alteración de señal en el nervio óptico (hiperseñal, captación de gadolinio, atrofia).
- Presencia de lesiones cerebrales. Características y patrón de distribución de las lesiones cerebrales.
- Presencia de lesiones en la RM medular.

Los hallazgos en la RM se estratificaron de la siguiente forma:

RM cerebral:

- Normal: sin hallazgos.
- Criterios de Paty de EM.
- Típica de NMO: lesiones características de NMO.
- Inespecífica: hallazgos que no cumplen criterios de EM, y las lesiones no son típicas de NMO.
- Captación/hiperseñal del nervio óptico y/o quiasma óptico
- Atrofia nervio óptico y/o quiasma óptico

RM medular:

- Normal: sin hallazgos
- MTLE: mielitis transversa longitudinalmente extensa, más de tres cuerpos vertebrales.
- MT: mielitis transversa, menos de tres cuerpos vertebrales

### **Medición de la atrofia cerebral:**

Para la medición de la atrofia cerebral se utilizaron técnicas de segmentación de volumen. El protocolo de RM para aplicar dichas técnicas es con una secuencia 3D T1 de tipo *magnetización- prepared rapid gradient echo* (MP-RAGE) sin gadolinio.

Los datos de volumen global y regional se calcularon automáticamente en cm<sup>3</sup> utilizando el software Neuroquant® 3D, que realiza un análisis automatizado que involucra varios pasos, que incluyen la extracción del cráneo y el mapeo cerebral con el

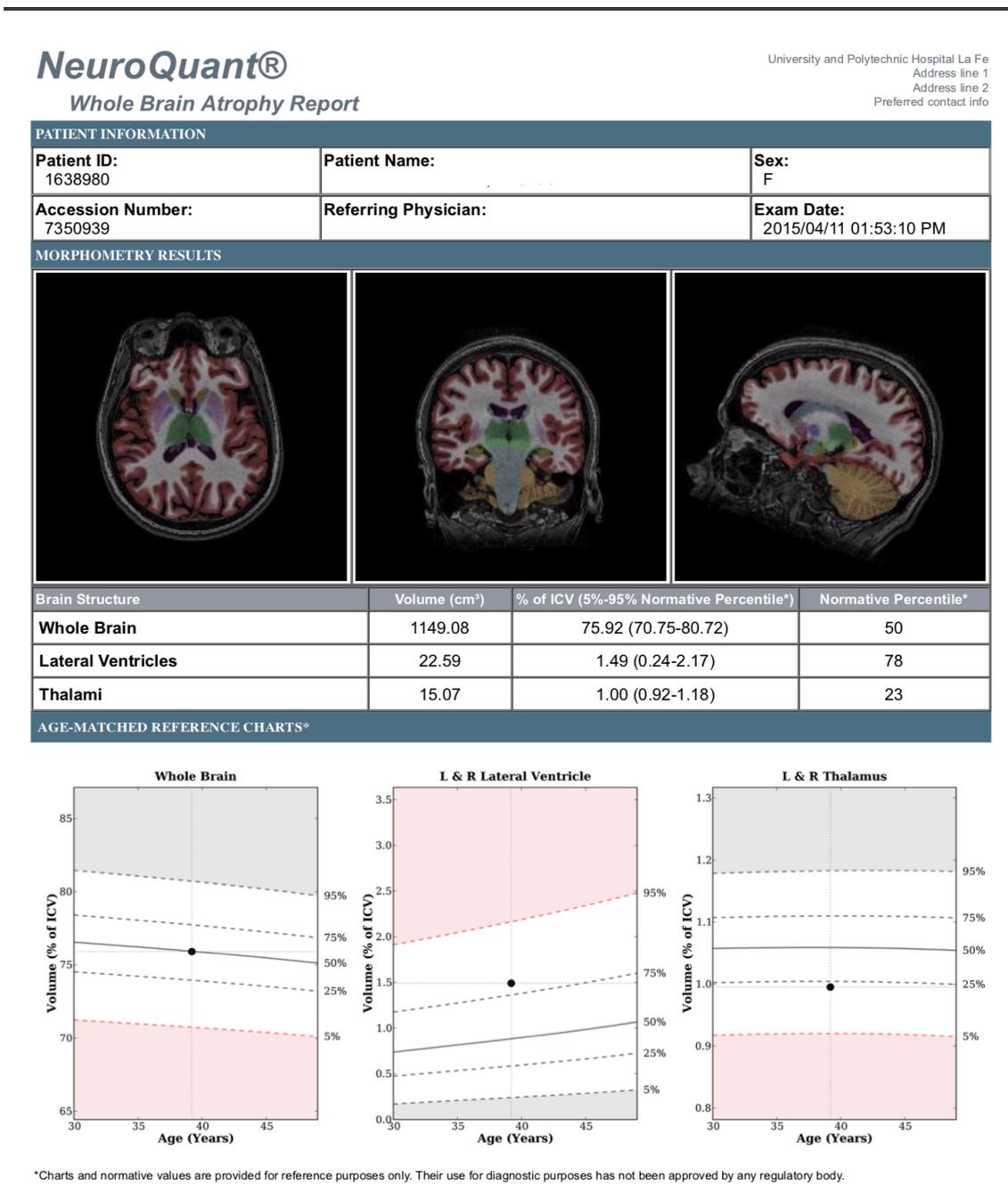
atlas Talairach (194,195). El software calcula automáticamente el volumen cerebral total y la fracción de parénquima cerebral y proporciona valores para cada estructura en los hemisferios derecho e izquierdo. El volumen cerebral total se normalizó automáticamente para el tamaño de la cabeza mediante el software.

En este estudio hemos evaluado:

- Volumen cerebral total
- Volumen correspondiente a la fracción de parénquima cerebral (BPF: Brain parenchymal fraction)
- Volumen de la corteza cerebral
- Volumen del tálamo

Neuroquant® compara automáticamente los valores resultantes con los valores normativos, y proporciona intervalos de confianza o percentiles que nos indican cuándo un volumen cae dentro de lo esperado para una población similar.

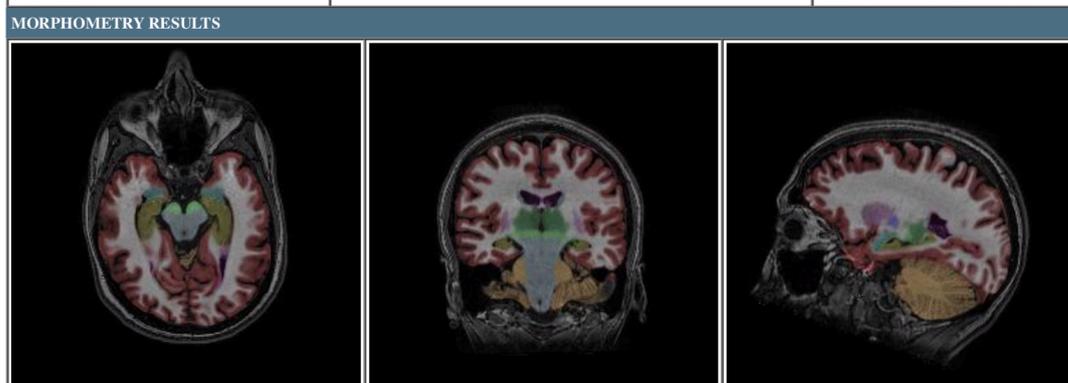
Imagen 5 y 6: Informe con el resultado de proceso de segmentación automático NeuroQuant®.



**NeuroQuant®**  
General Morphometry Report

University and Polytechnic Hospital La Fe  
Address line 1  
Address line 2  
Preferred contact info

PATIENT INFORMATION		
<b>Patient ID:</b> 1638980	<b>Patient Name:</b>	<b>Sex:</b> F
<b>Accession Number:</b> 7350939	<b>Referring Physician:</b>	<b>Exam Date:</b> 2015/04/11 01:53:10 PM



Brain Structure	LH Volume (cm <sup>3</sup> )	LH Volume (% of ICV)	RH Volume (cm <sup>3</sup> )	RH Volume (% of ICV)	Asymmetry Index (%) <sup>*</sup>
Forebrain Parenchyma	483.39	31.94	487.13	32.18	-0.77
Cortical Gray Matter	244.64	16.16	245.52	16.22	-0.36
Lateral Ventricle	10.66	0.70	11.93	0.79	-11.27
Inferior Lateral Ventricle	0.81	0.05	0.90	0.06	-10.87
Hippocampus	3.57	0.24	3.79	0.25	-6.00
Amygdala	1.63	0.11	1.64	0.11	-0.80
Caudate	2.84	0.19	3.07	0.20	-8.02
Putamen	4.45	0.29	4.09	0.27	8.41
Pallidum	0.75	0.05	0.74	0.05	0.40
Thalamus	7.56	0.50	7.50	0.50	0.84
Cerebellum	78.51	5.19	72.53	4.79	7.91

<sup>\*</sup>The Asymmetry Index is defined as the difference between left and right volumes divided by their mean (in percent)

- VALORACIÓN OFTALMOLÓGICA:

Tras la visita de Neurología, se acuerda con el paciente una cita con oftalmología para la realización de una tomografía de coherencia óptica. En todos los pacientes habían transcurrido más de seis meses desde la última NO.

El tomógrafo de dominio-espectral (SD) utilizado fue Cirrus HD 4000 (Carl Zeiss Meditec). El protocolo usado para nervio óptico Optic Disc Cube 200x200, que obtiene 200 escáneres A en un área de 6 mm<sup>2</sup> centrada sobre el nervio óptico en un periodo de

1,5 segundos. Para el análisis cuantitativo fue utilizado el programa RNFL Thickness, que permite determinar el grosor medio y por cuadrantes de la CFNR. Para la mácula se utilizó en protocolo Macular Cube 200x200 que también genera un cubo de datos mediante una cuadrícula cuadrada de 6 mm adquiriendo una serie de 200 barridos lineales horizontales compuestos, a su vez, de 200 barridos A cada uno. Además, se adquiere primero una tomografía de retículo objetivo de alta definición. Cada tomografía de alta definición se compone de 1000 barridos A.

El resultado de las medidas obtenidas con la OCT fueron el espesor de los cuadrantes superior, temporal, inferior y nasal, el promedio de todos, el espesor macular total y el volumen macular.

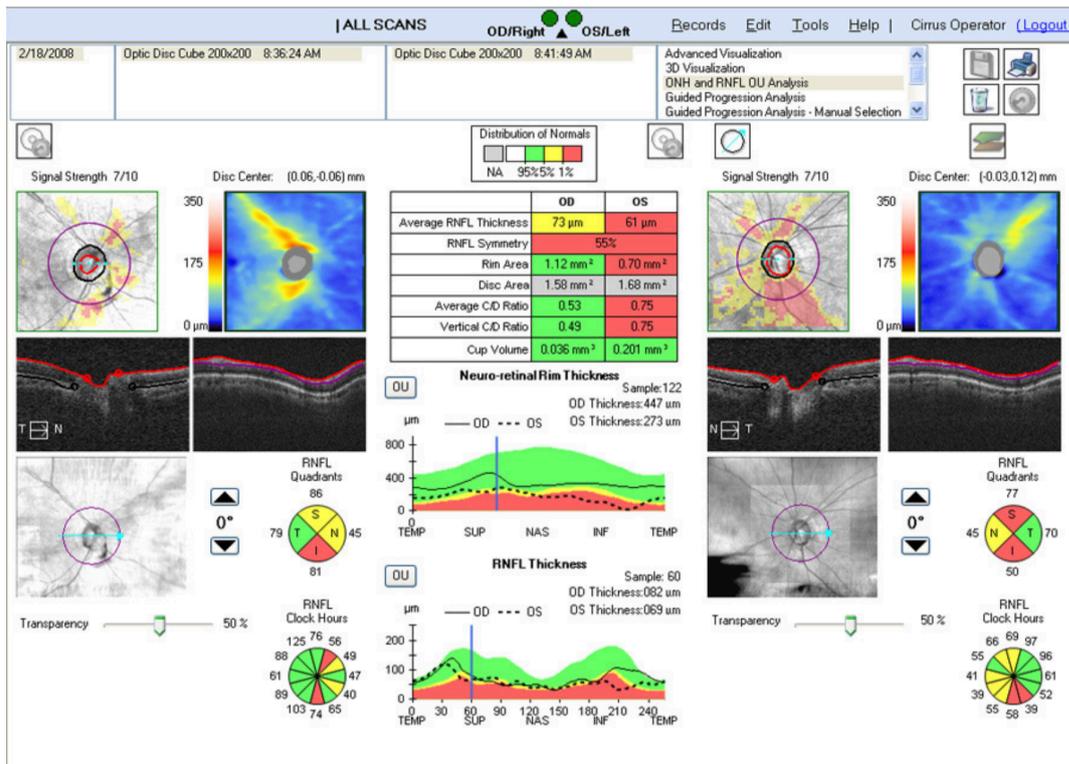
Se analizaron los siguientes datos:

- Espesor macular total ( $\mu\text{m}$ )
- Grosor capa de las células ganglionares (CGL) ( $\text{mm}^3$ ):
- Espesor medio de la CFNR (CNFRp global) ( $\mu\text{m}$ )
- Espesor medio en el cuadrante temporal (CNFRp T) ( $\mu\text{m}$ )
- Espesor medio en el cuadrante superior (CNFRp S) ( $\mu\text{m}$ )
- Espesor medio en el cuadrante nasal (CNFRp N) ( $\mu\text{m}$ )
- Espesor medio en el cuadrante inferior (CNFRp I) ( $\mu\text{m}$ )

**Imagen 7:** Modelo Cirrus SD-OCT.



**Imagen 8:** Formato impresión protocolo Optic Disc Cube 200x200.



Todos los datos obtenidos son incluidos en una base de datos para su posterior análisis.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó SPSS v21.0 para el análisis. La prueba Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney se usó para comparar variables continuas, la prueba exacta de Fisher se usó para comparar frecuencias y la prueba de Pearson de chi-cuadrado para comparar variables categóricas. Para estudiar la relación entre dos variables se estudió el coeficiente de correlación de Spearman, se realizaron correlaciones parciales controladas por edad, sexo, y por grupos diagnósticos. El nivel de significación se estableció en  $p < 0,05$ . El cálculo de las diferencias entre los grupos de las mediciones volumétricas se realizó después de ajustar por edad, sexo y tiempo de evolución desde la primera neuritis óptica con la prueba ANOVA multifactorial (todas  $p > 0.05$ ).

---

## **5.RESULTADOS**



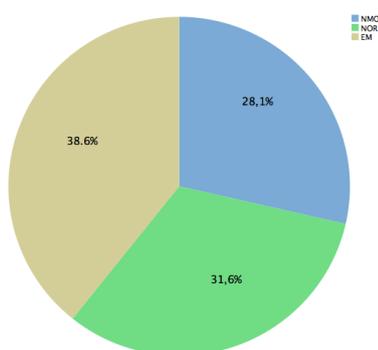
## 5. RESULTADOS

### 5.1. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE COMPLETA

Se incluyen un total de 56 pacientes, clasificados en:

- Grupos diagnósticos de acuerdo con los criterios establecidos en:
  - Trastornos del espectro neuromielitis óptica (NMOSD): 16 pacientes
  - Neuritis óptica recurrente (NOR): 18 pacientes
  - Esclerosis múltiple (EM): 22 pacientes
- Casos/Controles: en función de que los pacientes hayan sufrido o no un episodio de neuritis óptica:
  - Casos: 39 pacientes
  - Controles: 17 pacientes

**Figura 2:** Distribución por grupo diagnósticos.



Los grupos diagnósticos NMOSD y NOR se dividen en subgrupos diagnósticos en función en función del seroestatus:

- Grupo NMOSD:
  - o Subgrupo NMOSD seropositivo (Ac anti-AQP4+) (8)
  - o Subgrupo NMOSD seronegativo (8)
- Grupo NOR:
  - o Subgrupo NOR seropositivo (Ac anti-MOG +) (5)
  - o Subgrupo NOR seronegativo (13)

Los grupos NMOSD y EM se dividen en subgrupos en función del antecedente de NO:

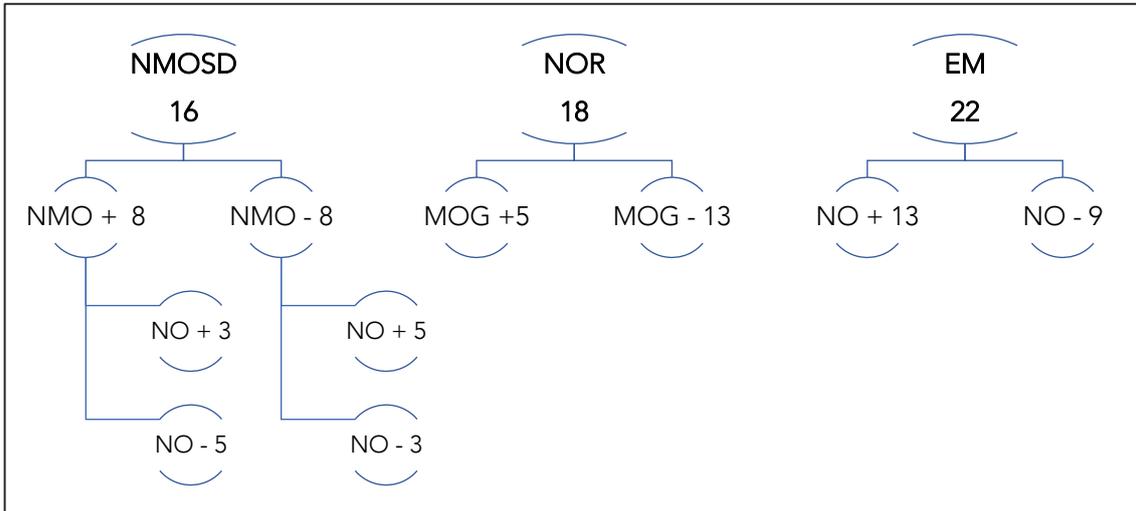
- Grupo NMOSD:
  - o NMOSD + con NO (3) y sin NO (5)
  - o NMOSD – con NO (5) y sin NO (3)
- Grupo EM:
  - o EM con antecedentes de NO (13)
  - o EM sin antecedentes de NO (9)

El grupo NOR se divide en subgrupos en función del fenotipo clínico en:

- CRION (7)
- RION (11)

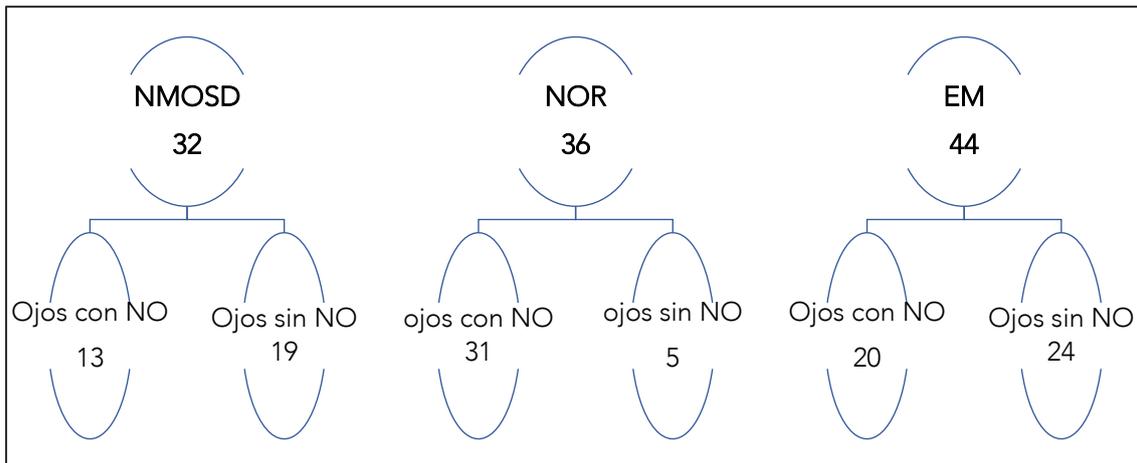
**Esquema 1:**

Distribución número de pacientes en grupos diagnósticos y subgrupos en función del antecedente de NO y/o seroestatus.



**Esquema 2:**

Distribución número de ojos por grupos diagnósticos con y sin antecedentes de NO.



Se dispone de datos demográficos y clínicos de todos los pacientes, datos de volumetría de 51 pacientes, y datos oftalmológicos de OCT de 52 pacientes (104 ojos) para el grosor medio de la CNFR, 48 pacientes (96 ojos) para el espesor macular y espesor

## RESULTADOS

medio de la capa de las células ganglionares y 44 pacientes (88 ojos) para el espesor de los cuadrantes de la CNFR.

En la siguiente tabla se muestran los datos crudos de toda la serie:

**Tabla 9:** Características demográficas, clínicas, volumétricas y oftalmológicas de toda la serie.

	<b>n válido pacientes (ojos)</b>	<b>Media</b>	<b>D.E.</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Edad inicio</b>	56	31,9	13,4	3,8	74
<b>Sexo (n, % mujeres)</b>	40 (71)				
<b>Tiempo evolución (años)</b>	56	12,4	8,2	1,6	48,4
<b>Número brotes</b>	56	3,7	2,5	1	11
<b>Tasa anualizada brotes</b>	56	0,006	0,004	0,000	0,022
<b>Número de NO</b>	56	2,0	2,2	0	11
<b>Tasa anualizada de NO</b>	56	0,004	0,005	0	0,022
<b>AV inicial tras primer episodio</b>	56	0,7	0,3	0,01	1
<b>AV actual</b>	56	0,8	0,3	0,01	1
<b>EDSS basal</b>	56	0,8	0,3	0,05	1
<b>EDSS actual</b>	56	2,8	1,6	1	9.5
<b>Corticodependencia (n, %)</b>			11 (19,6)		
<b>Secuelas (n, %)</b>			41 (73,2)		
<b>BPF %</b>	51	73,91	3,6	66,04	86,26
<b>VCT (cm3)</b>	51	1.123,8	151,7	774,5	1459,9
<b>V SGC T (cm3)</b>	51	445,8	61,3	311,1	585,2
<b>VT (cm3)</b>	51	14,6	2,2	8,7	18,5
<b>Espesor macular sin segmentar</b>	48 (96)	263,2	18,7	219	327
<b>Espesor central CGL</b>	48 (96)	11,9	3,8	6	23
<b>Espesor CFNR medio</b>	52 (104)	82,6	22,5	23	123
<b>Espesor CFNR temporal</b>	44 (88)	55,1	18,7	13	98
<b>Espesor CNFR superior</b>	44 (88)	112,8	38,5	9	193
<b>Espesor CNFR inferior</b>	44 (88)	116,7	36,9	24	186
<b>Espesor CNFR nasal</b>	44 (88)	88,4	32,2	5	148

NO: Neuritis óptica; AV: agudeza visual, EDSS: Expanded Disability Status Scale; BPF: fracción parénquima cerebral; VCT: volumen cerebral total; V SGC T: volumen sustancia gris cortical total; VT: volumen tálamos; CGL: capa células ganglionares; CNFR: capa fibras nerviosas retina.

### 5.2. RESULTADOS EN RELACIÓN CON EL OBJETIVO PRINCIPAL

Realizar una descripción y comparativa de las características clínicas y paraclínicas analizadas estratificando a los pacientes por grupos diagnóstico, casos y controles y en función del seroestatus.

### **5.2.1. DESCRIPCIÓN Y COMPARATIVA POR GRUPOS DIAGNÓSTICOS**

#### **5.2.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS**

Se realizó un primer análisis de las características demográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes estratificados en grupos diagnósticos, sin realizar una subdivisión de éstos en subgrupos en función del antecedente de neuritis óptica.

En este primer análisis no se incluyen las características de las NO puesto que la mitad de los pacientes del grupo NMO y el 40% del grupo EM son controles.

La existencia de posibles diferencias entre estos grupos se investigó mediante la prueba de Kruskal Wallis para muestras independientes y para las variables ordinales se usó el test chi-cuadrado de Pearson. Posteriormente se realizó un análisis post-hoc con el test U de Mann-Whitney entre cada par de grupos diagnósticos con corrección de significación para detallar las diferencias entre ellos, y la prueba exacta de Fisher para comparar las variables ordinales entre dos grupos diagnósticos (tabla 10).

Los grupos eran comparables a nivel demográfico, ya que no había diferencias estadísticamente significativas para estas variables. Los pacientes con NOR fueron los más jóvenes al debut con una edad media  $30,1 \pm 13,4$ , seguidos de los pacientes con EM ( $31,8 \pm 7,6$ ) y finalmente los pacientes con NMO ( $34,4 \pm 19$ ). En todos los grupos había un predominio de mujeres.

## RESULTADOS

**Tabla 10:** Características demográficas, clínicas y paraclínicas por grupos diagnósticos.

	U de Mann-Whitney						
	NMOSD n=16	NOR n=18	EM n=22	p	p NMOS D vs NOR	p NMOSD vs EM	p NOR vs EM
<b>Sexo M (n, %)</b>	12 (75)	11 (61,1)	17 (77,3%)	0,495*			
<b>Edad inicio</b>	34,4	30,1	31,8 (7,6)	0,486			
Media (DE)	(19)	(13,4)					
<b>Edad actual</b>							
Media (DE)	43,1 (16,1)	36,9 (14)	43,7 (9,3)	0,292			
<b>TEV (a)</b>	12,2	9,7	14,7 (9,8)	0,127			
Media (DE)	(6,6)	(6,6)					
<b>Pacientes con historia de NO, n (%)</b>	8 (50)	18 (100)	13 (59,1)				
<b>Tiempo hasta el segundo brote (meses)</b>	30,7	23,7	53,2 (43,5)	0,4			
Media (DE)	(25,1)	(29,6)					
<b>EDSS inicial</b>	4,2	2,2	2,2 (1,1)	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,657
	(2,1)	(0,7)					
<b>EDSS actual</b>	3,9	1,2(1)	2,4 (1,4)	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,009</b>	<b>0,004</b>
	(1,7)						
<b>Tratamiento (% pacientes tratados)</b>	13	6	15 (68,2)	<b>0,008*</b>	<b>0,006*</b>	0,4**	<b>0,019**</b>
	(81,2)	(33,3)			*		

N°

## RESULTADOS

<b>tratamientos total</b>	2,9 (1,7)	1,2 (1,3)	1,8 (1,2)	<b>0,008</b>	<b>0,003</b>	0,084	0,1
<b>BOC IgG (n, %+) )</b>	3 (18,8)	2 (11,1)	20 (90,9)	<b>0,000*</b>	0,129	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>
<b>Pleocitosis (n, %)</b>	4 (25)	0	0	<b>0,005*</b>			
<b>ECA</b>	Normal	Norma 1	Normal	NA			
<b>ANA (n, %+) )</b>	0	2 (11,1)	0	0,112*			
<b>IgG NMO (n, % +)</b>	8 (50)	0	0	<b>0,000*</b>			
<b>IgG MOG (n, %+) )</b>	0	5 (27,8)	0	<b>0,003*</b>			
<b>RM cerebral inicial anormal; n (%)</b>	10 (55,5)	7 (33,3)	20 (90,9)	0,154			
<b>RM cerebral actual anormal; n (%)</b>	7 (43,8)	4 (22,2)	22 (100)	<b>0,001*</b>	0,4	<b>0,001**</b>	<b>0,009**</b>
<b>RM medular inicial anormal; n (%)</b>	13 (81,3)	0	7 (31,8)	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b> *	<b>0,003**</b>	0,118**
<b>RM medular actual anormal; n (%)</b>	10 (62,5)	0	13 (59,1)	<b>0,002*</b>	<b>0,002*</b> *	0,551**	<b>0,002**</b>

M: Mujeres; TEV: tiempo de evolución; a: años; NO: Neuritis óptica; AV: agudeza visual, EDSS: Expanded Disability Status Scale; BOC: bandas oligoclonales; ECA: enzima convertidora de angiotensina; ANA: anticuerpos antinucleares.

## RESULTADOS

---

La mayoría de los pacientes del grupo NMOSD y grupo EM se encontraban recibiendo tratamiento en el momento en el que se realiza el estudio, frente a un tercio de los pacientes del grupo NOR; siendo significativamente mayor el porcentaje de pacientes tratados del grupo NMOSD frente el grupo NOR ( $p=0,006$ ) y del grupo EM frente al grupo NOR ( $p=0,006$ ). El número total de tratamientos recibidos en total fue significativamente mayor en el grupo NMOSD frente al grupo NOR (2,9 vs 1,2,  $p=0,003$ ), sin encontrar diferencias entre los grupos NMOSD y EM.

Respecto al grado de discapacidad medido con la puntuación en la escala de EDSS, se encontraron diferencias, tanto en la EDSS basal tras el primer episodio ( $p=0,000$ ) como en la última puntuación de la EDSS ( $p=0,000$ ). La mayoría de los pacientes del grupo EM (68,2%) tenía una EDSS basal inferior o igual a 2, seguido del grupo NOR, mientras que el grupo NMO fue el grupo de peor pronóstico inicial ya que el 75% tenía una EDSS inicial  $> 2,5$ ; solo pacientes de este grupo tuvieron una EDSS inicial mayor de 6 (figura 3).

Para la EDSS actual el grupo NMO sigue siendo el grupo con peor pronóstico, y el grupo NOR sería en esta ocasión el grupo con mejor pronóstico. Estos resultados pueden ser debidos a las siguientes causas: las NO del grupo NMOSD son las más severas, en el grupo NOR, es solo su presencia lo que se tiene en cuenta para la EDSS y en el resto de los grupos se incluyen pacientes sin NO (la mitad del grupo NMO y 40,9 % del grupo EM) y además los pacientes con NO de estos grupos han tenido brotes distintos que empeoran la EDSS (figura 4).

También se encontraron diferencias significativas para las variables corticodependencia y secuelas entre los grupos diagnósticos; siendo la corticodependencia una característica exclusiva del grupo NOR.

En relación a las variables analizadas de laboratorio, se encontraron diferencias significativas para las BOC Ig G ( $p=0,000$ ), la pleocitosis ( $p=0,005$ ) que sólo se detectó en 4 pacientes con NMO (todos con Ac anti-AQP4), la seropositividad para los anticuerpos anti-APQ4 ( $p=0,000$ ) detectados en la mitad de los pacientes del grupo NMOSD y para los anticuerpos anti-MOG ( $p=0,003$ ) detectados únicamente en cinco pacientes del grupo NOR. No se encontraron diferencias significativas para las BOC Ig

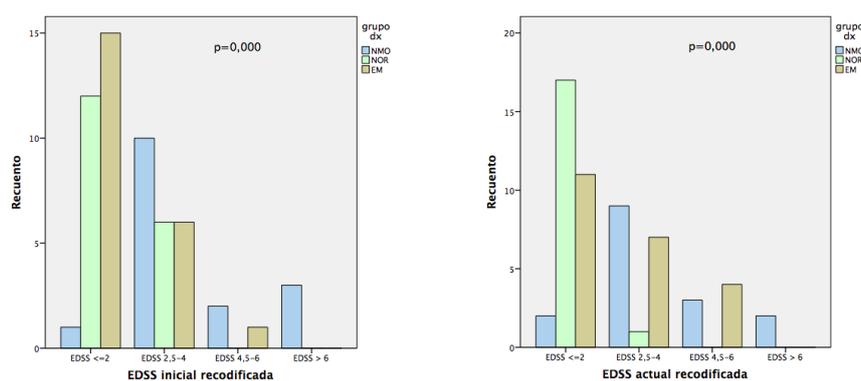
## RESULTADOS

M, la ECA que fue normal en todos los grupos y los anticuerpos ANA que sólo se detectaron en dos pacientes con NOR.

Se alcanzó significación también entre grupos para la variable número de total de tratamientos ( $p=0,008$ ), siendo el grupo NMO el que recibe una media mayor de número de tratamientos.

Mediante el test U de Mann-Whitney y la prueba exacta de Fisher se concretó que la significación estadística para el grado de discapacidad mediante la escala EDSS las diferencias al inicio solo fueron significativas entre los grupos NMO y EM, y para la EDSS actual, se encuentran diferencias entre todos grupos, dos a dos. (tabla 10).

**Figuras 3 y 4:** EDSS inicial y actual por grupos diagnósticos.



Los hallazgos en la RM, como se ha referido, se estratificaron de la siguiente forma:

RM cerebral/orbitaria:

- Normal: sin hallazgos.
- Típica de NMO: lesiones características de NMO
- Inespecífica: hallazgos que no cumple criterios de EM, no típica de NMO.
- Captación/hiperseñal del nervio óptico y/o quiasma óptico
- Atrofia nervio óptico y/o quiasma óptico

RM medular:

- Normal: sin hallazgos
- MTLE: mielitis transversa longitudinalmente extensa, más de cuerpos vertebrales.
- MT: mielitis transversa, menos de tres cuerpos vertebrales

Todas las RM se realizaron entre junio de 2013 y junio de 2016. No hubo diferencias significativas en la edad cuando se realizó la RM, ni en el tiempo de evolución de enfermedad, y aunque la proporción de mujeres fue diferente entre los tres grupos, tampoco fue significativo.

En cuanto a los hallazgos de la RM cerebral inicial tras la fase aguda no hubo diferencias significativas entre los grupos (figura 5). Como era de esperar, la mayor parte de pacientes del grupo EM (90,9%) cumplían criterios de Paty. En el grupo NOR, 1/3 de los pacientes presentó una RM cerebral anormal inicial, entre los cuales la captación e hiperseñal del NO fue el hallazgo más frecuente en cinco pacientes, en un paciente las lesiones en la RM cumplían criterios de Paty y en otro paciente eran lesiones inespecíficas. En el grupo NMO se detectó una mayor variabilidad de hallazgos, lo más habitual fue la RM normal (37%), seguido de hallazgos típicos para NMO (31.3%), alteraciones inespecíficas (25%) y finalmente captación del nervio óptico solo en un paciente. En ningún paciente del grupo EM se observó captación del nervio óptico en la fase aguda.

En la última RM cerebral realizada, se encontraron diferencias significativas entre grupo EM y los otros dos grupos. Todos los pacientes del grupo EM cumplían criterios de Paty en la RM, mientras que en el grupo NOR la captación visualizada en el nervio óptico en la fase aguda había desaparecido, y en dos pacientes ahora se observaba atrofia del NO. En el caso del grupo NMO había una mayor proporción de pacientes con RM normal (56.3%), figura 6.

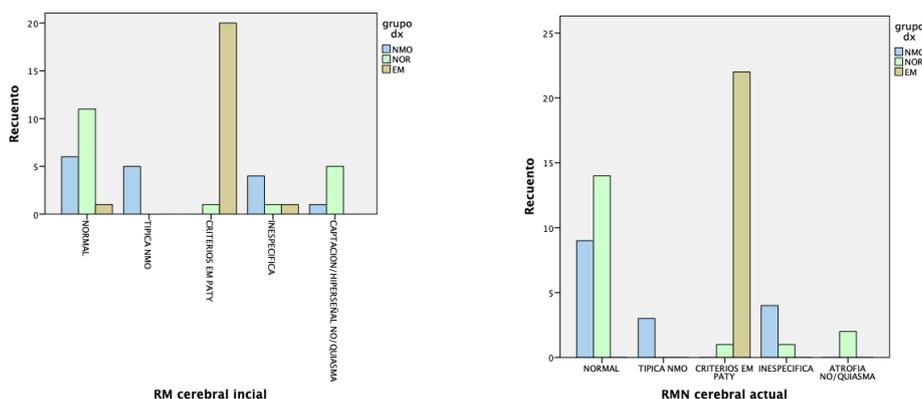
Se dispone de RM medular inicial a todos los pacientes, detectando lesión longitudinalmente extensa (MTLE) únicamente en los pacientes del grupo NMO y en ninguno de los pacientes del grupo EM. En el grupo NMO se observó MTLE

en 13 de los 16 pacientes (81.2%), en dos de ellos la MTLE se produjo simultáneamente con un episodio de NO.

En la última RM medular, en 3 de los pacientes con LETM del grupo NMO la mielitis había desaparecido. En el grupo EM se dobla la proporción de enfermos con al menos una mielitis transversa corta con el mayor tiempo de duración de la enfermedad. En el grupo NOR no se detectaron lesiones medulares en ningún paciente.

A través de la prueba exacta de Fisher se observó que las diferencias por parejas de grupos diagnósticos estaban entre el grupo EM y los otros dos grupos.

**Figuras 5 y 6:** Hallazgos RM cerebral inicial y actual por grupos diagnósticos.



### 5.2.1.2. VOLUMETRÍA

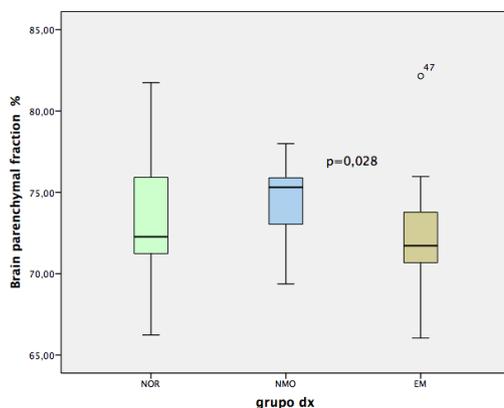
Como resultado del análisis volumétrico, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos para ninguna variable. Si se observó una tendencia hacia la significación para la fracción de parénquima cerebral. A través de la prueba U de Mann-Whitney, se vio que para la BPF si se alcanzaba la significación entre los grupos EM y NMO ( $p=0,028$ ) (figura 7). El grupo con mayor atrofia cerebral fue el grupo EM, seguido del grupo NOR, y finalmente el grupo NMO. Los resultados se muestran en la tabla 11.

**Tabla 11:** Valores medios de volumetría por grupos diagnósticos.

	U de Mann-Whitney						
	NMOSD	NOR	EM	p (Kruskall- Wallis)	p NMOSD vs NOR	p NMOSD vs EM	p NOR vs EM
<b>Tiempo hasta RM (meses)</b>							
Media (DE)	109,2 (76,5)	86,1 (77,4)	148,7 (118,5)	0,162			
<b>BPF, %</b>							
Media (DE)	74,3 (2,6)	73,3 (4)	72,25 (3,2)	0,097	0,411	<b>0,028</b>	0,267
<b>VCT, cm<sup>3</sup></b>							
Media (DE)	1168,0 (118,8)	1177,2 (156,4)	1077,9 (119,7)	0,1			
<b>VSGCT</b>							
Media (DE)	437,2 (68,2)	456,6 (66,3)	442 (54,9)	0,753			
<b>VT</b>							
Media (DE)	15 (2)	14,99 (2,2)	14 (2,3)	0,253			

BPF: fracción parénquima cerebral; VCT: volumen cerebral total; V SGC T: volumen sustancia gris cortical total; VT: volumen tálamos; CGL: capa células ganglionares.

**Figura 7:** Diagrama cajas BPF% grupos diagnósticos.



### 5.2.1.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

En esta primera comparativa en la que el objeto del estudio son los pacientes en conjunto por grupos diagnósticos y no sus ojos por separado, el resultado que se muestra es la media de los dos ojos. En el estudio mediante OCT para los valores medios de la capa de las fibras nerviosas de la retina y por cuadrantes, así como para los valores medios del grosor de la capa de las células ganglionares y del espesor macular, se obtuvieron los espesores más bajos en los ojos de los pacientes del grupo NOR, seguidos de los pacientes con trastornos del espectro NMO (NMOSD) y finalmente pacientes con EM (tabla 12). Esto probablemente se deba a que los grupos NMOSD y EM se incluyen pacientes sin antecedentes de NO. Se alcanzó la significación estadística entre grupos para el espesor macular total y el volumen de la capa de la células ganglionares ( $p=0,046$  y  $p=0,015$ ) y una tendencia a la significación para el espesor medio de la CNFR ( $p=0,052$ ). La significación se encuentra concretamente en los grupos EM y NOR y los grupos EM y NMOSD (figura 8). No hay diferencias significativas entre los grupos NOR y NMOSD.

En las mediciones por cuadrantes el cuadrante inferior fue el más grueso, seguido del superior, nasal y por último el temporal, por lo que siguen la regla ISNT para todos los grupos diagnósticos (figura 9).

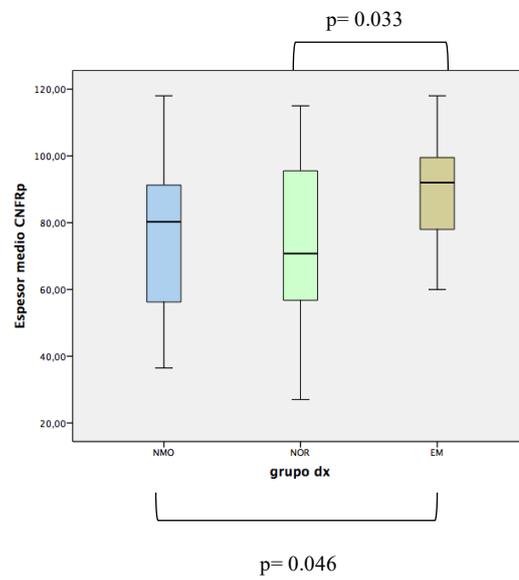
## RESULTADOS

**Tabla 12:** Resultados OCT por grupos diagnósticos.

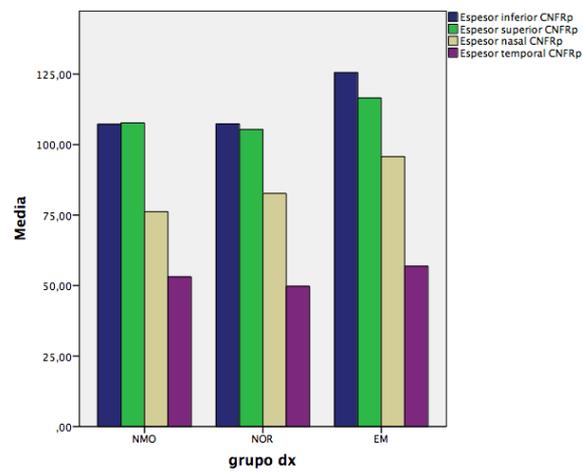
	U de Mann-Whitney						
	NMOSD	NOR	EM	p	p NMOSD vs NOR	p NMOSD vs EM	p NOR vs EM
<b>Espesor macular total</b> <b>µm (DE)</b>	262,3 (20,8)	247,9 (20,4)	264,1 (15,2)	<b>0,046</b>	ns	ns	<b>0,012</b>
<b>Grosor central GCL</b> <b>mm<sup>3</sup> (DE)</b>	10,9 (4)	10,7 (9,8)	12,2 (1,8)	<b>0,015</b>	ns	<b>0,077</b>	<b>0,04</b>
<b>CNFRp global (DE)</b>	76,5 (24,1)	73,6 (25,5)	89,7 (14,8)	<b>0,052</b>	ns	<b>0,046</b>	<b>0,033</b>
<b>CNFRp T (DE)</b>	53,2 (19)	49,8 (25,4)	56,9 (14,7)	0,722			
<b>CNFRp S (DE)</b>	107,1 (30,5)	105,4 (47,5)	116,5 (38,4)	0,418			
<b>CNFRp I (DE)</b>	107,2 (41)	107,4 (43,9)	125,6 (24,9)	0,325			
<b>CNFRp N (DE)</b>	76,2 (30,5)	82,7 (33,5)	95,7 (24,4)	0,083			

GCL: capa de las células ganglionares; CNFRp: capa de las fibras nerviosas peripapilar; T: temporal, S: superior; I: inferior; N: nasal.

**Figura 8:** Diagrama de cajas CNFRp grupos diagnósticos.



**Figura 9:** Espesor cuadrantes CNFRp.



### 5.2.2. COMPARACIÓN POR GRUPOS DIAGNÓSTICOS SOLO CASOS

#### 5.2.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS

Se realizó un segundo análisis manteniendo la subdivisión en tres grupos diagnósticos, pero incluyendo únicamente a pacientes con antecedentes de neuritis óptica; y las características demográficas, clínicas y paraclínicas se muestran en la tabla 13.

Los grupos seguían siendo comparables a nivel demográfico, sin diferencias estadísticamente significativas para estas variables. En esta ocasión, los pacientes más jóvenes al debut fueron los del grupo NMO con una edad media 21,9 años ( $\pm 14,6$ ), seguidos de los pacientes con NOR ( $30 \pm 13,4$ ) y los pacientes con EM ( $30,9 \pm 5,4$ ). En todos los grupos había un predominio de mujeres.

Se detectaron diferencias significativas en la duración de la enfermedad ( $p=0,017$ ), concretamente entre el grupo NOR, que tuvo una menor duración y los otros dos grupos ( $p=0,009$  frente al grupo NMO y  $p=0,042$  frente al grupo EM).

En cuanto a las características de las NO, se alcanzó significación en el número de NO ( $p=0,013$ ) y en el número de NO bilaterales simultáneas ( $p=0,019$ ). El mayor número de NO se observa en el grupo NOR seguido del grupo NMO, y la significación se alcanza entre los grupos NMO y EM ( $p=0,045$ ) y los grupos NOR y EM ( $p=0,008$ ). La afectación simultánea bilateral se produce al menos en una ocasión en 11 de los 18 pacientes del grupo NOR, en dos pacientes del grupo EM y solo en un paciente del grupo NMO.

Se analizó si la localización de las recurrencias de la NO seguía el mismo patrón en los distintos grupos diagnósticos. En el grupo de EM, todos los episodios de NO se repitieron en el mismo lado en 6 de los 13 pacientes (46,1%). En el grupo NMSOD, todos los episodios de NO se repitieron en el mismo lado en 3 de los 8 pacientes (37,5%), y en el grupo NOR, todos los episodios de ON recurrieron en el mismo lado en 1 de cada 6 pacientes (16.6%), representando 2 de 21 episodios (9.5%). La diferencia entre grupos en la tasa de recurrencias ipsilateral no fue estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

---

El dolor fue muy frecuente en los grupos NOR y EM (94,4% y 84,6% respectivamente), y frecuente en el grupo NMOSD (75%), sin ser esta diferencia significativa.

La agudeza visual fue menor para el grupo NMO seguido del grupo NOR y finalmente del grupo EM, alcanzando significación estadística tanto para los valores de AV tras el primer episodio de NO como para la AV más reciente entre los tres grupos, y entre cada par de grupos diagnósticos ( $p=0,000$ ) (figuras 10 y 11), ver tabla 13.

Respecto al grado de discapacidad medido mediante la escala EDSS, se encontraron diferencias, tanto en la EDSS basal tras el primer episodio ( $p=0,001$ ) como en la última puntuación de la EDSS ( $p=0,000$ ). El mayor grado de discapacidad se observa en el grupo NMO, tanto al inicio como en la exploración más reciente, seguido del grupo EM para la última puntuación en la EDSS.

Se alcanzó significación para la variable número total de tratamientos y grupos diagnósticos ( $p=0,037$ ), siendo el grupo NMO el que recibe un mayor número de tratamientos seguido del grupo EM.

Las variables corticodependencia y secuelas se asocian significativamente únicamente al grupo NOR ( $p=0,000$  y  $p=0,020$  respectivamente).

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, de los cuatro pacientes en los que se había detectado pleocitosis del grupo NMOSD solo 2 tenía antecedente de NO ( $p=0,019$ ). Los anticuerpos anti-AQP4 se detectaron en 3 de los 8 pacientes del grupo NMOSD ( $p=0,002$ ).

Los hallazgos en la RM cerebral se mantuvieron con cierta estabilidad, detectando un ligero aumento en el número de pacientes con alteraciones tanto en la RM cerebral basal como en la más reciente ( $p=0,000$ ). En la RM medular, la mitad de los pacientes del grupo NMO tras la primera NO tenía simultáneamente lesiones en la RM medular, siendo todas ellas LETM. Ningún paciente del grupo NOR tuvo lesiones medulares tanto en la RM inicial como en la más reciente, y en el grupo EM, tras la primera NO, solo un paciente presentó una mielitis transversa en la RM inicial, mientras que, en el último seguimiento, más de la mitad de los pacientes con EM tenía al menos una

## RESULTADOS

mielitis transversa corta en la RM. Las diferencias fueron significativas entre los grupos NMOSD y EM para la RM inicial ( $p=0,003$ ); y entre grupo NOR y el grupo EM ( $p=0,014$ ) y el grupo NOR y el grupo NMOSD ( $p=0,003$ ) para la RM más reciente.

**Tabla 13:** Características demográficas, clínicas y paraclínicas por grupos diagnósticos.

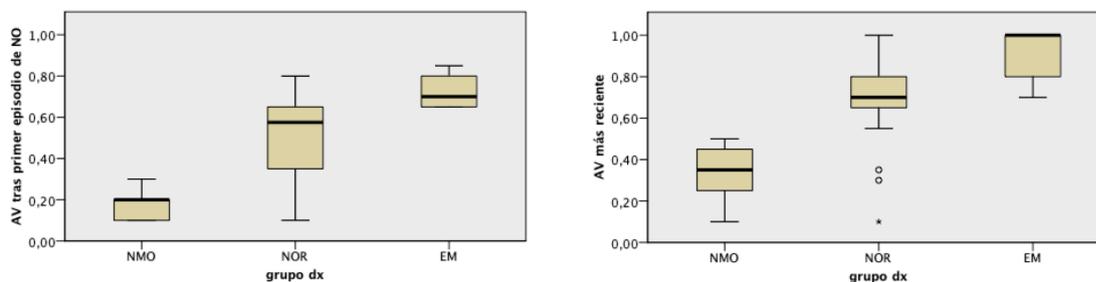
	NMOSD n=8	NOR n=18	EM n=13	p	p NMO vs NOR	p NMO vs EM	p NOR vs EM
<b>Sexo M (n, %)</b>	7 (87,5)	11 (61,1)	11 (84,6)	0,212			
<b>Edad inicio</b> Media (DE)	21,9 (14,6)	30 (13,4)	30,9 (5,4)	0,350			
<b>Edad actual</b> Media (DE)	38,5	39,7	42,1	0,866			
<b>TEV (a)</b> Media (DE)	16,6 (6,6)	9,7 (6,6)	12 (4)	<b>0,017</b>	<b>0,009</b>	0,414	<b>0,042</b>
<b>Ojos con NO,</b> <b>n (%)</b>	13 (81,3)	31 (86,1)	20 (76,9)				
<b>N° de NO; n (%)</b> <b>N° de NO</b> Media (DE)	23 (20,4)	66 (58,4)	24 (21,2)				
	2,9 (1,1)	3,7 (2,7)	1,8 (0,7)	<b>0,012</b>	0,724	<b>0,045</b>	<b>0,008</b>
<b>N° NOB</b> <b>simultáneas (n</b> <b>pacientes)</b>	1 (1)	13 (11)	2 (2)	<b>0,019</b>	0,070	0,912	<b>0,046</b>
<b>&gt;1 episodio de NO</b>	8 (100)	17 (94,4)	8 (61,5)	<b>0,003*</b>			
<b>N° pacientes con</b> <b>NO ipsilateral; n</b> <b>(%)</b>	3 (37,5)	5 (27,7)	6 (46,1)	0,5			
<b>Presencia de dolor;</b> <b>n (%)</b>	6 (75%)	17 (94,4)	11 (84,6)	0,130			
<b>AV tras primer</b> <b>episodio, media</b> <b>(DE)</b>	0,1 (0,1)	0,5 (0,2)	0,7 (0,3)	0,129	<b>0,000</b>	<b>0,005</b>	<b>0,000</b>

## RESULTADOS

<b>VFSS inicial</b>	5	2	1				
<b>AV actual,</b>							
<b>Media (DE)</b>	0,3 (0,1)	0,7 (0,3)	0,9 (0,1)	<b>0,000</b>	<b>0,025</b>	<b>0,000</b>	<b>0,003</b>
<b>VFSS actual</b>	3	1	1				
<b>EDSS inicial</b>	3 (0)	2,2 (0,7)	1,9 (0,6)	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>	0,293
<b>EDSS actual</b>	3,6 (1,1)	1,1 (1)	2,6 (1,5)	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,104	0,07
<b>Corticodependencia</b>							
<b>Secuelas</b>	7 (87,5)	11 (61,1)	4 (30,8)	<b>0,034*</b>	0,360**	<b>0,024**</b>	0,096**
<b>BOC IgG (n, %+)</b>	1 (12,5)	2 (11,1)	12 (92,3)	<b>0,000</b>	0,841	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>
<b>BOC IgM (n, % +)</b>	2 (25)	1 (5,6)	3 (23,1)	0,287			
<b>Pleocitosis (n, %)</b>	2 (25)	0	0	<b>0,019</b>			
<b>ECA</b>	Normal	Normal	Normal	NA			
<b>ANA (n, %+)</b>	0	2 (11,1)	0	0,112*			
<b>Ac anti-NMO</b>	3 (37,5)	0	0				
<b>(n, % +)</b>				<b>0,002*</b>			
<b>Ac anti-MOG</b>	0	5 (27,8)	0				
<b>(n, %+)</b>				<b>0,003*</b>			
<b>RM cerebral inicial</b>							
<b>anormal; n (%)</b>	5 (62,5)	7 (41,2)	11 (84,6)	0,5			
<b>RM cerebral actual</b>							
<b>anormal; n (%)</b>	4 (50)	4 (23,5)	13(100)	<b>0,012*</b>	0,3	0,3	<b>0,003**</b>
<b>RM medular</b>							
<b>inicial anormal; n (%)</b>	6 (75)	0	1(7,7)	<b>0,000*</b>	0,051**	<b>0,003**</b>	0,6**
<b>RM medular</b>							
<b>actual anormal; n (%)</b>	4 (50)	0	13 (53,8)	<b>0,024*</b>	<b>0,003**</b>	0,051**	<b>0,014**</b>

M: Mujeres; TEV: tiempo de evolución; a: años; NO: Neuritis óptica; NOB: neuritis óptica bilateral; AV: agudeza visual, VFSS: Visual Functional System Score; EDSS: Expanded Disability Status Scale; BOC: bandas oligoclonales; ECA: enzima convertidora de angiotensina; ANA: anticuerpos antinucleares.

**Figuras 10 y 11:** Diagrama de cajas AV inicial y actual por grupos diagnósticos.



En cuanto al tratamiento agudo, todos los pacientes del grupo NMOSD recibieron tratamiento agudo tras la primera NO; todos recibieron megadosis de metilprednisolona, y en tres de ellos se siguió de plasmaféresis. En el grupo NOR, 3 de los 18 los pacientes no recibieron tratamiento tras el primer episodio de NO mientras que el resto recibió megadosis de 6MP, seguida de PLEX en dos pacientes (ambos del grupo CRION). Los tres pacientes que no recibieron tratamiento agudo tras la primera NO presentaban el fenotipo RION. Finalmente, en el grupo EM, 5 pacientes no precisaron megadosis de 6MP; y ninguno precisó PLEX. Solo se alcanzó significación para la variable primer tratamiento agudo entre los grupos NMO y EM ( $p=0,007$ ), tabla 14.

Para el tratamiento a largo plazo, la mayoría de los pacientes de los grupos NMOSD (87,5%) y EM (61,5) estaba tratado, frente a solo un 1/3 del grupo NOR, y esta diferencia fue significativa entre los grupos NMOSD y NOR ( $p=0,03$ ). El rituximab fue el inmunosupresor más usado tanto en el grupo NOR (4/6 pacientes tratados) y en el grupo NMOSD (3/7). Respecto al número total de tratamientos a lo largo de la evolución de su enfermedad el grupo NMOSD fue el que mayor número de tratamientos recibió, y esta diferencia fue significativa frente al grupo NOR (2,9 vs 1,2,  $p=0,019$ ); ver tabla 14.

**Tabla 14:** Tratamiento por grupos diagnósticos.

		NMOSD n=8	NOR n=18	EM n=13	p	p NMO vs NOR	p NMO vs EM	p NOR vs EM
<b>Primer tratamiento agudo</b>	Ninguno	0	3 (16,6)	5 (38,5)	0,09	0,3	0,007	0,1
	6MP	5	12	8				
	6MP+PLEX	3	2					
<b>Pacientes tratados (n, %)</b>		7 (87,5)	6 (33,3)	8 (61,5)	<b>0,03*</b>	<b>0,015**</b>	0,3	0,1**
<b>Tratamiento actual</b>	IGIV	2						
	AZA	1	1					
	MCF	1	1					
	RTX	3	4					
	TME			8				
<b>Nº tratamientos total</b>		2,9 (1,8)	1,2 (1,3)	2 (1,4)	<b>0,037</b>	<b>0,019</b>	0,336	0,115

### 5.2.2.2.VOLUMETRÍA

Los resultados de los valores medios de volumetría por grupos diagnósticos se exponen en la tabla 15. Como resultado del análisis volumétrico, se mantienen los mismos hallazgos que al analizar a todos los pacientes incluidos los controles. Solo se alcanzó la significación estadística para la BPF entre los grupos NMO y EM (p=0.045), con mayor grado de atrofia en los pacientes con EM (figura 12)

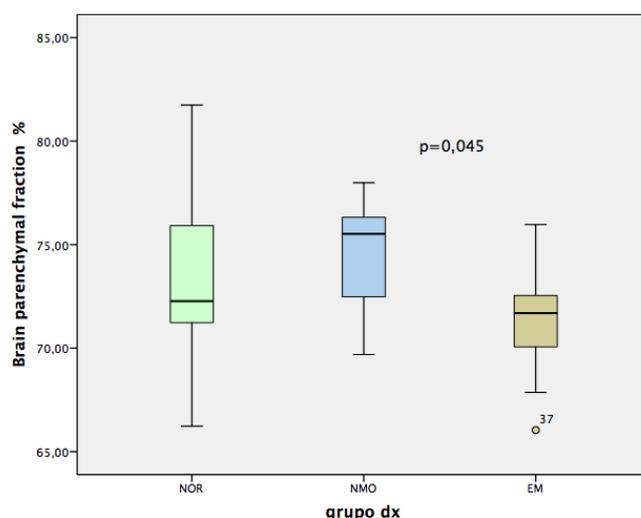
## RESULTADOS

**Tabla 15:** Valores medios de volumetría por grupos diagnósticos.

	U de Mann-Whitney						
	NMOSD	NOR	EM	p	p NMO vs NOR	p NMO vs EM	p NOR vs EM
<b>BPF, %</b>							
Media (DE)	74,5 (2,9)	73,4 (3,9)	71,4 (2,7)	0,108	0,475	<b>0,045</b>	0,115
<b>VCT (cm<sup>3</sup>)</b>							
Media (DE)	1143,8 (56,3)	1177,5 (164,9)	1080,1 (127,2)	<b>0,237</b>			
<b>V SGC T (cm<sup>3</sup>)</b>							
Media (DE)	416,5 (72,4)	456,6 (66,3)	439,3 (64,4)	0,555			
<b>V SGC HD (cm<sup>3</sup>)</b>							
Media (DE)	211,4 (32,8)	229,2 (34,4)	220,8 (33,1)	0,625			
<b>V SGC HI (cm<sup>3</sup>)</b>							
Media (DE)	205,1 (39,6)	227,4 (32)	218,5 (31,4)	0,527			
<b>p HD vs HI *</b>	0,140	<b>0,045</b>	0,051				
<b>VT (cm<sup>3</sup>)</b>							
Media (DE)	15,9 (2,4)	15 (2,2)	13,5 (2,4)	0,095			

BPF: fracción parénquima cerebral; VCT: volumen cerebral total; V SGC T: volumen sustancia gris cortical total; VT: volumen tálamos; CGL: capa células ganglionares;

**Figura 12:** Diagrama de cajas BPF% grupos diagnósticos.



### 5.2.2.3. TOMOGRAFÍA COHERENCIA ÓPTICA

A continuación, se realizó una comparativa para los valores tomográficos agrupando solo los ojos con antecedentes de neuritis óptica en los tres grupos diagnósticos. Ver tabla 16.

No hubo diferencias significativas en el tiempo desde la última NO hasta la realización de la OCT. No obstante, el grupo en el que menos tiempo había pasado era el grupo NMOSD, seguido del grupo NOR y finalmente el grupo EM fue el grupo con mayor tiempo de evolución de la última NO hasta la realización de la OCT.

Centrando el estudio en los valores medios del espesor macular, el espesor central de la capa de las células ganglionares y de la CNFRp, medidos mediante OCT, se obtuvieron los espesores más bajos en los ojos con antecedentes de NO de los pacientes del grupo NMOSD seguidos de los ojos del grupo NOR. La diferencia entre los grupos diagnósticos fue significativa para los tres parámetros ( $p=0,07$ ,  $p=0,001$  y  $p=0,035$  respectivamente). Concretamente se alcanzó significación entre el grupo NMOSD y los otros dos grupos, ver tablas 16 y 17.

## RESULTADOS

En cuanto al orden del espesor de los cuadrantes de la CNFR se sigue la regla ISNT en los ojos de los tres grupos (figura 13). Siendo el cuadrante inferior el más grueso y el temporal el de menor espesor. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas, para el espesor medio de los cuadrantes inferior y nasal ( $p=0,039$  y  $p=0,009$ , respectivamente), concretamente estas diferencias fueron entre los grupos NMOSD y EM. No se detectó ninguna diferencia significativa para los valores de OCT entre los ojos con antecedentes de NO de los pacientes de los grupos EM y NOR, ver tablas 16 y 17.

**Tabla 16:** Valores tomográficos ojos con antecedentes de NO por grupos diagnósticos.

OJOS CON ANTECEDENTES DE NO				
	NMOSD	NOR	EM	p
N	<b>13</b>	<b>31</b>	<b>20</b>	
Tiempo desde la última NO meses; media (DE)	29,5 (26,1)	39,7 (44,3)	69 (79,1)	<b>0,1</b>
<b>Espesor macular (DE)</b>	247 (8,7)	265,3 (27)	259,2 (7,8)	<b>0,07</b>
<b>Grosor central GCL (DE)</b>	8 (1,7)	12,7 (5,2)	11,5 (1,5)	<b>0,001</b>
<b>CNFRp global (DE)</b>	60,1 (18,4)	77,6 (25,5)	81,4 (16,3)	<b>0,035</b>
<b>CNFRp T (DE)</b>	43,3 (12,7)	47,3 (26,4)	53,6 (19,1)	0,342
<b>CNFRp S (DE)</b>	88,1(30,4)	100,2 (49,3)	103,8 (43,4)	0,262
<b>CNFRp I (DE)</b>	88,3 (30,4)	101,9 (44,4)	121,9 (44,4)	<b>0,039</b>
<b>CNFRp N (DE)</b>	63,7 (30)	76,4 (30,1)	97,8 (22,7)	<b>0,009</b>

GCL: capa de las células ganglionares; CNFRp: capa de las fibras nerviosas peripapilar; T: temporal, S: superior; I: inferior; N: nasal.

**Tabla 17:** Resultados del post-análisis estadístico mediante la prueba U de Mann-Whitney para ver donde se encuentran las diferencias observadas.

<b>Espesor macular</b>	
NMOSD vs NOR	<b>0,022</b>
NMOSD vs EM	<b>0,001</b>
NOR vs EM	0,245
<b>Grosor capa células ganglionares</b>	
NMOSD vs NOR	<b>0,012</b>
NMOSD vs EM	<b>0,000</b>
NOR vs EM	0,813
<b>CNFRp global</b>	
NMOSD vs NOR	<b>0,044</b>
NMOSD vs EM	<b>0,004</b>
NOR vs EM	0,325
<b>Cuadrante temporal CNFRp</b>	
NMOSD vs NOR	0,830
NMOSD vs EM	<b>0,045</b>
NOR vs EM	0,357
<b>Cuadrante superior CNFRp</b>	
NMOSD vs NOR	0,402
NMOSD vs EM	0,082
NOR vs EM	0,639
<b>Cuadrante inferior CNFRp</b>	
NMOSD vs NOR	0,350
NMOSD vs EM	<b>0,008</b>
NOR vs EM	0,293
<b>Cuadrante nasal CNFRp</b>	
NMOSD vs NOR	0,430
NMOSD vs EM	<b>0,004</b>
NOR vs EM	0,345

## RESULTADOS

Analizamos los ojos según el número de episodios ON (0, 1, 2 y  $\geq 3$ ) con el objetivo de valorar si las diferencias observadas en el espesor de la CNFRp fueron un efecto del número de NO (Tabla 18). Esto no pareció tener efecto, los ojos del grupo NMOSD estaban más gravemente afectados que los otros dos grupos independientemente del número de NO. Solo se encontró significación entre los ojos de los pacientes con NMOSD y EM con dos episodios de NO. No se pudo analizar si había diferencias para 3 más episodios, ya que solo un paciente del grupo NMOSD tuvo más de 3 episodios, y ninguno del grupo EM.

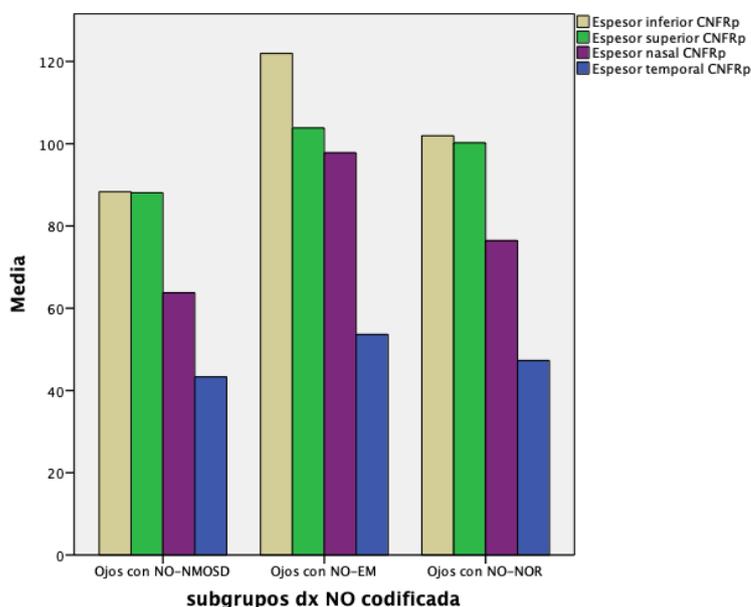
**Tabla 18:** Comparación del espesor CNFRp en función del número de NO por grupos diagnósticos.

Episodios	NMOSD		NOR		EM	
	n	CNFRp	n	CNFRp	n	CNFRp
0						
1	3	65 ( $\pm 14$ )	9	75 ( $\pm 20,5$ )	15	79 ( $\pm 23$ )
2	9	57 ( $\pm 8,2$ )	10	76 ( $\pm 18,3$ )	5	77 ( $\pm 21$ )
$\geq 3$	1	50 ( $\pm 9$ )	12	70 ( $\pm 6$ )	*	

		NMOSD vs NOR	NMOSD vs EM	NOR vs EM
<b>CNFRp</b>				
Episodios de NO	0			
	1	0,6	0,3	0,7
	2	0,1	<b>0,009</b>	76
	$\geq 3$			

**Figura 13:** Espesor cuadrantes CNFRp.



### 5.3.DESCRIPCIÓN Y COMPARATIVA CASOS Y CONTROLES

Dado que tanto el grupo NMO como en el grupo EM había pacientes sin antecedentes de NO (controles), se decidió valorar si había diferencias entre casos y controles para las variables analizadas en cada grupo.

#### 5.3.1. GRUPO NMO

Se incluyen ocho pacientes en cada grupo, con y sin antecedentes de NO, cumpliendo en ambos casos los criterios diagnósticos de NMO.

Se detectan diferencias significativas en la edad de inicio, los pacientes con antecedentes de NO debutan a una edad menor y en el tiempo de evolución de la enfermedad, siendo del doble en el grupo de pacientes con antecedentes de NO (16,6 vs 7,8 años). También se alcanza significación para el número total de brotes, de forma que el grupo casos sufre más episodios que los controles (5,8 vs 2,2), lo que podría estar en relación con la duración más larga de la enfermedad en este grupo. El debut es más severo en el grupo control, con una puntuación media en la escala EDSS significativamente peor que el grupo que debuta con NO. Esta diferencia ya no es

## RESULTADOS

significativa para la última puntuación en la EDSS, puesto que en el grupo casos ya se han producido otro tipo de brotes, ver tabla 19.

No se encuentran diferencias significativas para las variables de laboratorio estudiadas ni para las medidas de volumetría.

Los parámetros tomográficos son significativamente peor en los ojos con antecedentes de NO que en los ojos sin antecedentes de NO en pacientes con NMOSD, tabla 19. (ver figura 13).

**Tabla 19:** Características significativas entre casos y controles grupo NMOSD.

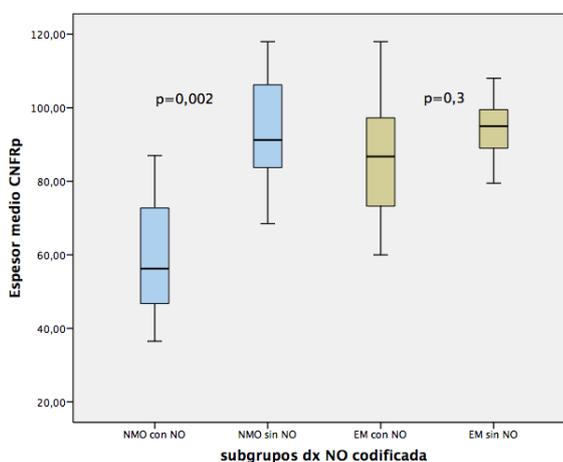
	CASOS (n=8)	CONTROLES (n=8)	p
	NMOSDS con NO	NMOSD sin NO	
<b>Edad de inicio</b>	21,9 (14,6)	46,8 (14,3)	<b>0,005</b>
<b>Sexo (n, % mujeres)</b>	7 (87,5)	5 (62,5)	0,442
<b>Tiempo evolución (años)</b>	16,6 (6,7)	7,8 (2,7)	<b>0,007</b>
<b>Tiempo hasta recurrencia (meses)</b>	35,2 (30,3)	23,4 (14,2)	0,354
<b>Número total de brotes</b>	5,8 (3,4)	2,2 (1,2)	<b>0,038</b>
<b>EDSS inicial</b>	3 (0,1)	5,4 (2,5)	<b>0,010</b>
<b>EDSS actual</b>	3,6 (1,7)	4,3 (2,1)	0,13
<b>BPF % (SD)</b>	74,5(4,5)	74 (2,5)	0,278*
<b>Espesor macular (DE)</b>	247,4 (10,7)	277,3 (17,3)	<b>0,000</b>
<b>Grosor central CGL (DE)</b>	8,3 (2)	13,4 (3,9)	<b>0,002</b>
<b>CNFRp global (DE)</b>	59,4 (17)	93,6 (16,8)	<b>0,002</b>
<b>CNFRp T (DE)</b>	41,6 (12,1)	64,6 (17,9)	<b>0,015</b>
<b>CNFRp S (DE)</b>	87,9 (21,6)	127,5 (25,2)	<b>0,002</b>
<b>CNFRp I (DE)</b>	79,7 (28,1)	134,7 (32,9)	<b>0,007</b>
<b>CNFRp N (DE)</b>	65,6 (23,9)	86,8 (34,1)	0,279

GCL: capa de las células ganglionares; CNFRp: capa de las fibras nerviosas peripapilar; T: temporal, S: superior; I: inferior; N: nasal.

5.3.2. GRUPO EM

Se compararon los pacientes del grupo EM con y sin antecedentes de NO, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos para las variables demográficas, clínicas y paraclínicas estudiadas. Aunque el espesor medio de la CNFRp y sus cuadrantes, y el volumen macular y el grosor de la capa de la células ganglionares estaba adelgazado en los ojos con antecedentes de NO, esta diferencia no fue significativa con los ojos sin antecedentes de NO en el grupo EM (figura 14).

**Figura 14:** Diagrama de cajas Espesor medio CNFRp por casos y controles: grupo NMOSD y grupo EM.



5.4.SUBGRUPOS DIAGNÓSTICOS

A continuación, se realizó una nueva comparativa de las características clínicas de las NO y de las características paraclínica, realizando una subdivisión del grupo RON en sus dos fenotipos: CRION y RION.

5.4.1. DESCRIPCIÓN Y COMPARATIVA DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS

Los cuatro subgrupos eran comparables entre sí, sin diferencias estadísticamente significativas a nivel demográfico. En esta clasificación, los pacientes más jóvenes al debut fueron de nuevo los del grupo NMO, con una década menos que los otros tres

## RESULTADOS

grupos. La duración de la enfermedad si que fue diferente significativamente entre los grupos. (tabla 20)

**Tabla 20:** Características demográficas subgrupos diagnósticos.

	<b>NMOSD</b>	<b>CRION</b>	<b>RION</b>	<b>EM</b>	<b>p</b>
	<b>n=8</b>	<b>n=7</b>	<b>n=11</b>	<b>n=13</b>	
<b>Sexo M (n, %)</b>	7 (87,5)	5 (71,1)	6 (54,4)	11 (84,6)	0,291*
<b>Edad inicio</b>					
Media (DE)	21,9 (14,6)	29,8 (13,6)	30,2 (13,9)	30,9 (5,4)	0,542
<b>Edad actual</b>					
Media (DE)	38,5 (14,9)	38,3 (13,8)	10,6 (14,7)	42,1 (5,3)	0,941
<b>TEV (años)</b>					
Media (DE)	16,6 (6,6)	8,5 (6,1)	10,3 (7,1)	12 (4)	<b>0,041</b>

A continuación, se describen las características de las NO con su comparativa por subgrupos diagnósticos (tabla 21 y 22). Respecto al número de NO, se detectaron diferencias significativas ( $p=0,044$ ). El grupo CRION tuvo el mayor número de episodios, seguido del grupo RION, con un número similar a los pacientes con NMOSD, y finalmente el grupo EM. La diferencia significativa se encuentra entre el grupo CRION y EM ( $p=0,046$ ).

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre número de NO derechas e izquierdas y los diferentes grupos diagnósticos ( $p=0,161$  y  $p=0,538$  respectivamente). Se analizó también la relación entre la afectación estricta unilateral derecha o izquierda y los grupos diagnósticos, sin encontrar diferencias ( $p=0,777$  y  $p=0,423$  respectivamente).

La mayoría de los pacientes tuvieron afectación de los dos ojos, de forma secuencial. No se encontró significación en la relación entre afectación bilateral secuencial en meses o años y el grupo diagnóstico ( $p=0,374$ ). La afectación bilateral simultánea fue menos frecuente, aunque sucedió en todos los grupos, en al menos un paciente. La diferencia entre grupos diagnósticos para esta variable fue significativa ( $p=0,019$ ). La afectación bilateral simultánea es típicamente característica de los pacientes con NO

## RESULTADOS

---

recurrentes, especialmente del grupo CRION (71,4% grupo NOR, 54,4% grupo RION, 12,5% grupo EM y grupo NMOSD). Concretamente las diferencias estaban entre el grupo CRION y el grupo NMOSD ( $p=0,040$ ) y el grupo CRION y EM ( $p=0,030$ ).

El dolor fue más frecuente en los grupos CRION, RION y EM que en el grupo NMOSD, sin ser significativo.

Todos los pacientes del grupo CRION presentaban corticodependencia, con recurrencia de NO al suprimir o reducir la dosis de los esteroides, frente a solo un paciente del grupo RION y ninguno del grupo EM y NMOSD.

La agudeza visual (AV) fue significativamente menor en los pacientes con CRION que en pacientes con EM, tanto después del primer episodio como en el último seguimiento ( $p = 0,000$ ). Entre el grupo CRION y RION, las diferencias fueron significativas para la AV en el último seguimiento ( $p = 0.003$ ), y también mostraron una tendencia hacia la significación después del primer episodio ( $p = 0.069$ ) (figuras 15 y 16).

La mayoría de los pacientes del grupo CRION y NMOSD presentó secuelas, definida por una AV  $<0,8$  en al menos uno de los dos ojos, frente a solo un paciente del grupo RION y 4 del grupo EM, y dicha diferencia fue significativa ( $p=0,001$ ). Se analizó donde se encontraba la diferencia con la prueba exacta de Fisher, y como era de esperar estaba entre el grupo CRION y los grupos RION y EM ( $p=0,02$  y  $p=0,029$  respectivamente), y entre el grupo NMOSD y los grupos RION y EM ( $p=0,01$  en ambas).

Lo mismo sucede para la variable EDSS, tanto al inicio tras el primer episodio como en la exploración más reciente (tabla 22) al analizar las diferencias entre grupos mediante la U de Mann-Whitney. La puntuación en la escala de discapacidad es significativamente peor en los grupos NMOSD y CRION que en los grupos RION y EM. De forma que el perfil clínico de los pacientes es similar y comparable entre parejas de grupos diagnósticos, en cuanto a las características de las NO. Por una parte, los pacientes con NMOSD y CRION comparten un perfil más agresivo y por otra los grupos RION y EM un perfil más benigno.

## RESULTADOS

**Tabla 21:** Características de las NO subgrupos diagnósticos.

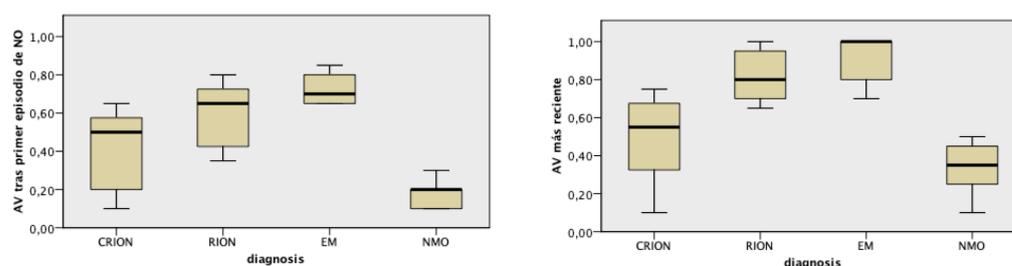
	NMOSD n=8	CRION n=7	RION n=11	EM n=13	p
<b>Nº de NO</b>					
Media (DE)	2,9 (1,1)	4,4 (3,4)	3,1 (2,2)	1,8 (0,7)	<b>0,044</b>
<b>Nº NO derechas</b>					
	12	7	12	10 (23,8)	0,257
<b>Nº NO izquierdas</b>					
	10	17	14	12 (21,8)	0,611
<b>Nº NOB simultáneas</b>					
	1 (12,5)	5 (71,4)	6 (54,4)	2 (12,5)	<b>0,023</b>
<b>Presencia de dolor; n (%)</b>					
	6(75)	7 (100)	10 (90,9)	11 (84,6)	0,120
<b>AV tras primer episodio, Media (DE)</b>					
	0,1 (0,1)	0,4 (0,2)	0,6 (0,2)	0,7 (0,3)	0,000
<b>AV actual, Media (DE)</b>					
	0,3 (0,1)	0,5 (0,1)	0,8 (0,1)	0,9 (0,1)	<b>0,000</b>
<b>EDSS inicial</b>					
	3 (0)	2,8 (0,4)	2 (0)	1,9 (0,6)	<b>0,001</b>
<b>EDSS actual</b>					
	3,6 (1,1)	2 (0,8)	1 (0,7)	2,6 (1,5)	<b>0,000</b>
<b>Corticodependencia n (%)</b>					
	0	7 (100)	4 (36,4)	0	<b>0,000*</b>
<b>Secuelas n (%)</b>					
	7 (87,5)	6 (85,7)	1 (9,1)	4 (30,8)	<b>0,001*</b>
<b>Nº tratamientos total. Media (DE)</b>					
	2,9 (1,8)	2,2 (1,1)	0,5 (0,9)	2 (1,4)	<b>0,002</b>

## RESULTADOS

**Tabla 22:** Resultados del post-análisis estadístico mediante la prueba U de Mann-Whitney para ver donde se encuentran las diferencias observadas.

Variables	Grupos diagnósticos		p
	NMOSD	CRION	
AV inicial tras primer episodio de NO	NMOSD	CRION	1
	NMOSD	RION	<b>0,000</b>
	NMOSD	EM	<b>0,000</b>
	CRION	RION	0,069
	CRION	EM	<b>0,000</b>
	RION	EM	0,075
AV actual	NMOSD	CRION	0,536
	NMOSD	RION	<b>0,000</b>
	NMOSD	EM	<b>0,000</b>
	CRION	RION	<b>0,003</b>
	CRION	EM	<b>0,000</b>
	RION	EM	0,134
EDSS inicial	NMOSD	CRION	0,694
	NMOSD	RION	<b>0,000</b>
	NMOSD	EM	<b>0,001</b>
	CRION	RION	<b>0,01</b>
	CRION	EM	<b>0,006</b>
	RION	EM	0,776
EDSS actual	NMOSD	CRION	<b>0,009</b>
	NMOSD	RION	<b>0,000</b>
	NMOSD	EM	<b>0,104</b>
	CRION	RION	<b>0,035</b>
	CRION	EM	0,393
	RION	EM	<b>0,003</b>
N° Tratamientos	NMOSD	CRION	0,513
	NMOSD	RION	<b>0,001</b>
	NMOSD	EM	0,336
	CRION	RION	<b>0,019</b>
	CRION	EM	0,643
	RION	EM	<b>0,006</b>

**Figuras 15 y 16:** Diagrama de cajas AV inicial y actual por subgrupos diagnósticos.



## RESULTADOS

De los cinco pacientes con anticuerpos anti-MOG, cuatro pertenecían al grupo CRION y solo un al grupo RION ( $p=0,047$ ).

Respecto a los hallazgos estratificados en la RM cerebral inicial, de los 7 pacientes con CRION, en cuatro se observó captación e hiperseñal de NO y en 1 de los 11 pacientes del grupo RION.

En la última RM cerebral realizada, dos de los cuatro pacientes del grupo CRION que mostraban captación del NO en la primera RM, presentaban atrofia del NO. Los hallazgos de la RM del grupo NMOSD y EM ya han sido comentados previamente.

A través de la prueba exacta de Fisher se observó que las diferencias por parejas de grupos diagnósticos estaban entre el grupo EM y los otros dos grupos.

**Tabla 23:** Características paraclínicas subgrupos diagnósticos.

	NMOSD n=8	CRION n=7	RION n=11	EM n=13	p
<b>BOC IgG (n, %+)</b>	1 (12,5)	1 (14,3)	1 (9,9)	12 (92,3)	<b>0,000</b>
<b>Ac anti-AQP4</b>					
(n, % +)	3 (37,5)	0	0	0	<b>0,006*</b>
<b>Ac anti-MOG</b>					
(n, %+)	0	4 (57,1)	1 (9,9)	0	<b>0,001</b>
<b>RM cerebral inicial</b>					
<b>anormal; n (%)</b>	5 (62,5)	4 (57,1)	3 (27,3)	13 (100)	<b>0,000*</b>
<b>RM cerebral actual</b>					
<b>anormal; n (%)</b>	4 (50)	2 (28,6)	2 (18,2)	13(100)	<b>0,000*</b>

### 5.4.1.1.VOLUMETRÍA

El mayor grado de atrofia cerebral se detectó en el grupo CRION, con una fracción de parénquima cerebral significativamente menor que los grupos NMOSD y RION (70,6

## RESULTADOS

vs 75,3 y 74,5 respectivamente) y similar al grupo EM (71,4). No se observó significación para el resto de los parámetros.

Hemos encontrado que la fracción de parénquima cerebral ha sido significativamente peor en los pacientes con CRION que con RION, y que con NMOSD. Lo mismo ha pasado para los pacientes con EM. El grupo con mayor atrofia cerebral, menor porcentaje de BPF, fue el grupo CRION, seguido del grupo EM, en tercer lugar, del grupo NMO y finalmente el grupo RION (70,6%, 71,4%, 74,5% y 75,3% respectivamente). Estas diferencias fueron significativas entre el grupo EM y el grupo NMOSD ( $p=0,045$ ) y entre los grupos CRION y RION ( $p=0,019$ ) (tabla 24).

**Tabla 24:** Resultados volumetría por subgrupos diagnósticos.

	NMOSD n=8	CRION n=7	RION n=11	EM n=13	p
<b>BPF %</b>					
Media (DE)	74,5 (2,9)	70,6 (3,3)	75,3 (3,4)	71,4 (2,7)	<b>0,021</b>

BPF: fracción parénquima cerebral

### 5.4.2. TOMOGRAFÍA COHERENCIA ÓPTICA

Respecto a los valores obtenidos mediante la OCT, se observó significación para el grosor central de la CNFR y para el espesor medio de la CNFRp y la mayoría de sus cuadrantes (temporal, inferior y nasal); encontrando el mayor grado de atrofia de las capas de la retina en el grupo CRION seguido del grupo NMOSD.

Las diferencias estadísticamente significativas encontradas para el espesor medio de la CNFRp global se dieron entre los ojos de pacientes con RION y los ojos de los pacientes de los otros tres grupos (NMOSD, CRION y EM) y entre los ojos de los pacientes del grupo CRION y el grupo EM. No se encontraron diferencias entre los ojos de los pacientes con CRION y los de los pacientes con NMOSD. Lo mismo sucede para el espesor medio de los cuadrantes temporal e inferior de la CNFRp. Para el cuadrante inferior solo se observaron diferencias entre los ojos de pacientes con CRION y EM, y entre EM y NMOSD. No se obtuvieron diferencias significativas en ningún caso para el cuadrante superior, ver tabla 25 y 26.

## RESULTADOS

**Tabla 25:** Resultados OCT por subgrupos diagnósticos.

	NMOSD	CRION	RION	EM	
	n=8	n=7	n=11	n=13	p
<b>Espesor macular (DE)</b>	247 (8,7)	265,3 (27)	264,2 (22,7)	259,2 (7,8)	0,068
<b>Grosor central GCL (DE)</b>	8 (1,7)	12,7 (5,2)	14,9 (7,3)	11,5 (1,5)	<b>0,049</b>
<b>CNFRp global (DE)</b>	59,4 (17)	53,4 (15,7)	92,5 (16,7)	86,6 (16,3)	<b>0,000</b>
<b>CNFRp T (DE)</b>	41,5 (12,2)	24,6 (7,5)	64,8 (18,6)	53,6 (19,1)	<b>0,010</b>
<b>CNFRp S (DE)</b>	87,9 (21,6)	68,8 (42,5)	127,3 (37,9)	107,1 (43,4)	0,141
<b>CNFRp I (DE)</b>	79,7 (30,4)	64,3 (28,2)	133,2 (27,5)	121,9 (33,1)	<b>0,005</b>
<b>CNFRp N (DE)</b>	65,5 (30)	56,8 (30,1)	98,2 (26,8)	93,6 (22,7)	<b>0,043</b>

GCL: capa de las células ganglionares; CNFRp: capa de las fibras nerviosas peripapilar; T: temporal, S: superior; I: inferior; N: nasal.

**Tabla 26:** Resultados del post-análisis estadístico mediante la prueba U de Mann-Whitney para ver donde se encuentran las diferencias observadas.

Variables	Grupos diagnósticos		p
<b>BPF</b>	NMOSD	CRION	0,094
	NMOSD	RION	0,897
	NMOSD	EM	<b>0,045</b>
	CRION	RION	<b>0,019</b>
	CRION	EM	0,817
	RION	EM	<b>0,015</b>
<b>CNFRp global</b>	NMOSD	CRION	0,692
	NMOSD	RION	<b>0,002</b>
	NMOSD	EM	<b>0,004</b>
	CRION	RION	<b>0,001</b>
	CRION	EM	<b>0,000</b>
	RION	EM	0,422
<b>CNFRp T</b>	NMOSD	CRION	0,085
	NMOSD	RION	<b>0,045</b>
	NMOSD	EM	<b>0,098</b>
	CRION	RION	<b>0,036</b>
	CRION	EM	<b>0,004</b>
	RION	EM	0,279
<b>CNFRp S</b>	NMOSD	CRION	0,776

## RESULTADOS

	NMOSD	RION	0,127
	NMOSD	EM	0,098
	CRION	RION	0,250
	CRION	EM	0,180
	RION	EM	0,442
<b>CNFRp I</b>	NMOSD	CRION	0,776
	NMOSD	RION	<b>0,011</b>
	NMOSD	EM	<b>0,010</b>
	CRION	RION	<b>0,036</b>
	CRION	EM	<b>0,018</b>
	RION	EM	0,383
<b>CNFRp N</b>	NMOSD	CRION	0,776
	NMOSD	RION	0,065
	NMOSD	EM	<b>0,031</b>
	CRION	RION	0,071
	CRION	EM	<b>0,048</b>
	RION	EM	0,959

### 5.5. PACIENTES AC ANTI-MOG POSITIVOS

#### 5.5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Las características clínicas de cada paciente con Ac anti-MOG se describen la tabla

La mayoría de los pacientes (80%) fueron mujeres, con una mediana de edad de inicio de 25 años (rango 25-55). El curso fue recurrente en todos menos en un paciente, que presentó solo un episodio de NO con carácter cortico-dependiente, que empeoraba con la reducción de la dosis de corticoides, por lo que precisó la inmunosupresión a largo plazo.

Se registraron un total de 22 episodios de NO entre los cinco pacientes, con una media de NO por paciente de 4,6 episodios (mediana 3, rango 2-11). Cuatro (80%) sufrieron episodios de NO bilateral simultánea, uno de ellos en dos ocasiones. En cuatro pacientes se observe una respuesta precoz al tratamiento corticoides, y estos pacientes fueron clasificados como CRION. Solo un paciente fue calificado como RION (ratio CRION: RION 4:1). El primer ataque de NO dejó una AV <20/60 en el 80% de los pacientes. En la última visita un paciente tenía una AV <20/60 (VFSS 3), tres pacientes tenían una AV entre 20/30 y 20/60 (VFSS 2) y un paciente tenía una AV >20/30 (VFSS 1).

Cuatro pacientes presentaron hiperseñal en T2 del nervio óptico con captación de gadolinio en la RM cerebral/orbitaria inicial (3 pacientes con CRION y 1 con RION). En ningún paciente se detectaron lesiones cerebrales.

## RESULTADOS

Todos los pacientes fueron tratados con megadosis de metilprednisolona (6MP) de 1 gramo al día durante cinco días durante la fase aguda; seguido en los cuatro pacientes con CRION de una reducción lenta y progresiva de dosis con prednisona oral. Un paciente además de la megadosis de 6MP, recibió 5 sesiones de plasmaféresis por recuperación parcial. Tres de los cinco pacientes, todos con fenotipo CRION, están inmunosuprimidos en el momento del estudio, dos con Rituximab y uno con Micofenolato de mofetilo. De los dos pacientes restantes, uno es el paciente con RION, que no nunca ha precisado tratamiento inmunosupresor y el otro es paciente con CRION, que en el pasado recibió azatioprina, y ahora se encuentra sin tratamiento y sin presentar nuevos episodios.

**Tabla 27:** Características pacientes con Ac anti-MOG positivos.

Pacientes con Ac anti-MOG positivos					
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Sexo M:H</b>	M	H	M	M	M
<b>Edad de inicio</b>	25	55	29	20	20
<b>Nº NO (nº NOBs)</b>	11 (1)	2 (2)	3(1)	5(1)	1(0)
<b>Fenotipo</b>	CRION	CRION	RION	CRION	CRION
<b>RM cerebral inicial</b>	Captación/ hiperseñal del NO	Captación/ hiperseñal del NO	Normal	Captación/ hiperseñal del NO	Captación/ hiperseñal del NO
<b>RM cerebral más reciente</b>	Normal	Atrofia NO	Normal	Atrofia NO	Normal

## RESULTADOS

---

<b>VFSS inicial (tras 1<sup>o</sup>NO)</b>	3	5	3	4	5
<b>VFSS en la última visita</b>	2	3	1	2	2
<b>Tratamiento</b>	6MP	6MP	6MP	6MP	6MP
	AZA	PLEX		MFM	RTX
	Sin	RTX			
	tratamiento				
	actual				

---

M: mujer; H: hombre; NOBs: NO bilateral simultánea; VFSS: visual functional system score; 6MP: Metilprednisolona; AZA: azatioprina; MFM: micofenolato de mofetilo; RTX: rituximab.

---

### 5.6.COMPARATIVA SUBGRUPOS DIAGNÓSTICOS

Se realiza una última comparativa de las principales características por subgrupos diagnósticos tras haber descrito a los pacientes seropositivos para los anticuerpos anti-MOG.

Se incluyen los siguientes subgrupos:

- NMOSD +: Pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de NMOSD con Ac anti-AQP4 positivos y al menos un episodio de NO.
- NMOSD -: Pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de NMOSD sin Ac anti-AQP4 y al menos un episodio de NO.
- EM: Pacientes con antecedentes de NO, que cumplen criterios diagnósticos de Paty de EM.
- NOR: Pacientes con NO recurrentes que no cumplen criterios diagnósticos de NMO ni de EM, y son seronegativos para ambos anticuerpos (Ac anti-AQP4 y Ac anti-MOG).
- NOR-MOG+: Pacientes con NO recurrentes que no cumplen criterios diagnósticos de NMO ni de EM, con Ac anti-MOG +.

Las características se exponen en la tabla 28.

Los subgrupos eran comparables entre sí, ya que no existía diferencias significativas para el sexo, la edad de inicio ni la edad actual en el momento de la realización del Estudio. En todos los grupos hubo un predominio femenino, menos en el grupo NOR seronegativo, donde casi la mitad fueron hombres (46,2%).

El paciente con mayor número de episodios pertenecía al grupo de pacientes con Ac anti-MOG, con un total de 11 recurrencias. El número total de episodios fue mayor en el grupo NOR respecto a los grupos NMOSD y EM. La mayor proporción de pacientes con NOBs sucedió en el grupo de NOR con y sin Ac anti-MOG. Estas diferencias no fueron significativas.

La AV tanto tras el primer episodio como en la exploración más reciente fue significativamente peor en el grupo NMOSD tanto positivo como negativo y en el grupo MOG positivo respecto a los otros dos grupos. Las diferencias fueron significativas entre el grupo EM (grupo con mejor pronóstico visual) y los cuatro grupos.

En cuanto a los parámetros tomográficos los grupos con mayor reducción del espesor medio de la CNFRp son el grupo NMO seronegativo, seguido de cerca por los dos grupos seropositivos (NOR positivo para MOG y NMOSD seropositivo). Para espesor macular total y de la capa de las células ganglionares, la mayor reducción es para ambos grupos seropositivos (NOR MOG positivo y NMO seropositivo), seguidos del grupo NOR seronegativo. El grupo EM es el grupo con menor afectación (figuras 17 y 18). Para los tres parámetros la diferencia es estadísticamente significativa (tablas 28 y 29).

El grupo con mayor atrofia cerebral fue el grupo con anticuerpos anti-MOG, seguido del grupo EM, y en tercer lugar del grupo NMO seropositivo (70,3%, 71,24% y 72,2 respectivamente). Estas diferencias fueron significativas entre el grupo EM y los grupos grupo NOR seronegativo y NMOSD negativo, y entre el grupo NOR seropositivos para MOG y los grupos NOR seronegativos y NMOSD negativo (figura 19). No se alcanzaron diferencias significativas entre el grupo NMOSD seropositivo y

## RESULTADOS

el resto a pesar de su valor de BPF debido a la pequeña n que conforma este grupo (tablas 28 y 29).

Entre pacientes del grupo NMO seropositivo y grupo MOG seropositivo, únicamente se encontraron diferencias significativas, para un número mayor de NO en el grupo con Ac anti-MOG (4,1 vs 1,1 de media de NO por paciente,  $p=0,030$ ), y para la afectación simultánea bilateral, que sucedió en el 80% de los pacientes con Ac anti-MOG y en ningún paciente con Ac anti-AQP4 ( $p=0,007$ ). No se detectaron diferencias en la severidad de las NO, ni en los datos analizados de OCT, con resultados similares. Tampoco para la atrofia cerebral (BPF 70,6% vs 72,5 %) (tablas 28 y 29).

Los pacientes con anticuerpos anti-MOG muestran un perfil clínico en cuanto a severidad de las NO similar a los pacientes del grupo NMOSD; pero respecto a datos de atrofia cerebral, el perfil es similar a la de la EM y a los NMOSD seropositivos, mientras que el grupo NMOSD seronegativo se acerca al grupo NOR seronegativo en este aspecto.

**Tabla 28:** Comparativa subgrupos diagnósticos.

	<b>NOR MOG+ n=5</b>	<b>NOR MOG- n=13</b>	<b>NMOSD AQP4+ n=3</b>	<b>NMOSD NEG n=5</b>	<b>EM n=13</b>	<b>p</b>
<b>Sexo,</b>						
<b>n (% Mujeres)</b>	5(80)	7 (53,8)	3 (100)	4 (80)	11 (84,6)	0,222
<b>Edad inicio</b>						
Mediana (rango)	25,6 (20-55,6)	29,1 (8-56)	32,2 (15-39,6)	20 (7-40,1)	29 (24-40)	0,467
<b>Edad actual</b>						
Mediana (rango)	41,3 (22-59,5)	37 (16,2 - 63,3)	45,6 (43-47)	26,9 (15,2-58)	41,9 (24,1-52,1)	0,710
<b>Nº de NO</b>						

## RESULTADOS

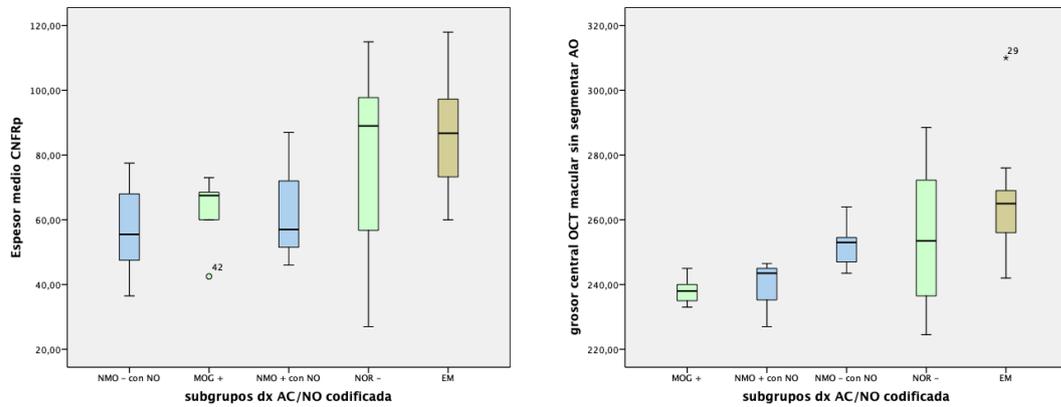
Media (DE)	4,4 (4)	3,3 (2,2)	0	2,8(0,8)	1,8 (0,7)	0,083
<b>Nº NOB</b>						
Media	0,8 (0,8)	0,7 (0,7)	0,3	0,2 (0,4)	0,2 (0,3)	0,083
<b>Presencia de dolor (n, %)</b>						
	5 (100)	12 (92,3)	3 (100%)	3 (60%)	11(84,6)	0,1
<b>AV inicial</b>						
Media (DE)	0,4 (0,2)	0,5 (0,2)	0,1 (0,2)	0,2 (0,2)	0;7 (0,2)	<b>0,001</b>
<b>VFSS inicial</b>						
Mediana (rango)	4 (3-5)	2 (1-5)	5 (2-4)	4 (2-5)	1 (1-4)	
<b>AV actual</b>						
Media (DE)	0,6 (0,2)	0,7 (0,1)	0,3 (0,2)	0,3 (0,2)	0,9 (0,1)	<b>0,001</b>
<b>VFSS actual</b>						
Mediana (rango)	2 (1-3)	2 (1-4)	3 (2-4)	3 (1-5)	0 (0-1)	
<b>AV actual</b>						
BPF %	70,3 (4)	74,6 (3,4)	72,2 (3,4)	75,9 (1,2)	71,4 (2,7)	<b>0,024</b>
VCT cm3	1161,1 (155,9)	1184 (163)	1024,3 (8,3)	1055,5 (71,2)	1080,1 (127,2)	0,1
<b>Espesor macular (DE)</b>						
	238 (4,6)	254,8 (24,9)	239 (10,7)	252 (7,8)	265,6 (7,8)	<b>0,012</b>
<b>Grosor central CGL (DE)</b>						
	8,6 (1,3)	11,4 (6,7)	7,1 (2,3)	9 (2,3)	12,3 (1,8)	<b>0,012</b>
<b>CNFRp global (DE)</b>						
	62,3 (20,1)	76,7 (27,8)	63 (21)	57,2 (16,3)	86,6 (16,3)	<b>0,04</b>

NO: neuritis óptica; NOB: neuritis óptica bilateral; AV: agudeza visual; VFSS: Visual Functional System Score; BPF: fracción de parénquima cerebral; CGL: capa de las células ganglionares; CNFRp: capa de las fibras nerviosas peripapilar.

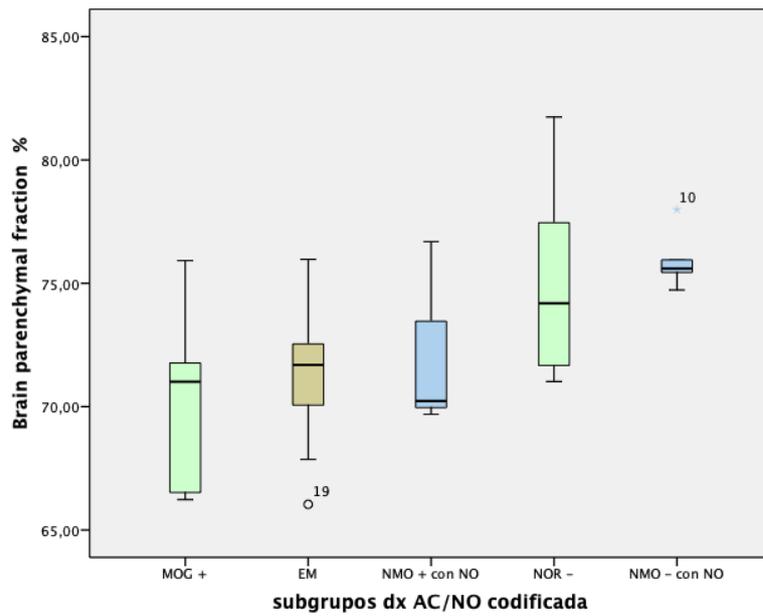
**Tabla 29:** Resultados del post-análisis estadístico mediante la prueba U de Mann-Whitney para ver donde se encuentran las diferencias observadas.

Variables	Grupos diagnósticos		p
VFSS inicial	NMOSD+	NOR-MOG	0,3
	NMOSD+	NOR	0,057
	NMOSD+	EM	<b>0,004</b>
	NOR-MOG	NOR	0,3
	NOR-MOG	EM	<b>0,001</b>
	NOR	EM	<b>0,02</b>
	NMOSD-	NMOSD+	1
	NMOSD-	NOR-MOG	0,4
	NMOSD-	NOR	0,059
	NMOSD-	EM	<b>0,000</b>
VFSS actual	NMOSD+	NOR-MOG	0,1
	NMOSD+	NOR	<b>0,014</b>
	NMOSD+	EM	<b>0,004</b>
	NOR-MOG	NOR	0,5
	NOR-MOG	EM	<b>0,004</b>
	NOR	EM	<b>0,03</b>
	NMOSD-	NMOSD+	0,7
	NMOSD-	NOR-MOG	0,09
	NMOSD-	NOR	<b>0,046</b>
	NMOSD-	EM	<b>0,000</b>
BPF %	NMOSD+	NOR-MOG	0,7
	NMOSD+	NOR	0,1
	NMOSD+	EM	1
	NOR-MOG	NOR	<b>0,048</b>
	NOR-MOG	EM	0,7
	NOR	EM	<b>0,03</b>
	NMOSD-	NMOSD+	0,3
	NMOSD-	NOR-MOG	<b>0,047</b>
	NMOSD-	NOR	0,2
	NMOSD-	EM	<b>0,004</b>
CNFRp global	NMOSD+	NOR-MOG	1
	NMOSD+	NOR	0,2
	NMOSD+	EM	0,1
	NOR-MOG	NOR	0,2
	NOR-MOG	EM	<b>0,006</b>
	NOR	EM	0,6
	NMOSD-	NMOSD+	0,7
	NMOSD-	NOR-MOG	0,6
	NMOSD-	NOR	0,1
	NMOSD-	EM	<b>0,009</b>

**Figuras 17 y 18:** Diagrama de cajas espesor medio CNFRp y espesor macular total por subgrupos diagnósticos.



**Figura 19:** Diagrama de cajas BPF% por subgrupos diagnósticos.



## 5.7. CORRELACIONES

### 5.7.1. SERIE COMPLETA

Se examinaron las posibles correlaciones existentes entre los parámetros tomográficos del espesor medio de la CNFRp y por cuadrantes, y el espesor macular sin segmentar y

## RESULTADOS

grosor medio de la capa de las células ganglionares con la duración de la enfermedad en años, y con las variables de discapacidad, a nivel basal y más reciente (EDSS y AV), mediante el coeficiente de correlación de Spearman para todos los pacientes. Los resultados se muestran en la tabla 30.

La duración de la enfermedad únicamente se correlaciona de forma débil y directa con la discapacidad a largo plazo (Spearman=0,377, p=0,009). De forma que los pacientes con más tiempo de evolución de su enfermedad presentaban de forma global mayor discapacidad.

Se observa una correlación significativa entre el espesor medio de la CNFRp y los valores de discapacidad, siendo dicha correlación inversa con la EDSS (a menor espesor, mayor discapacidad) y directa con la AV (a mayor espesor, mayor AV) (figura 20). Dichas correlaciones se presentan tanto para los valores de discapacidad basal tras el primer episodio de NO, como para las mediciones en la exploración más reciente.

Se observa una correlación directa entre el espesor medio de la CNFRp y los otros parámetros tomográficos de espesor de la CFNR por cuadrantes y para el grosor central de las células ganglionares, no observándolo para el espesor macular.

No se encontró correlación entre los datos de OCT con los datos de volumetría (BPF). Tampoco entre los datos de volumetría (BPF) con la discapacidad (AV y EDSS).

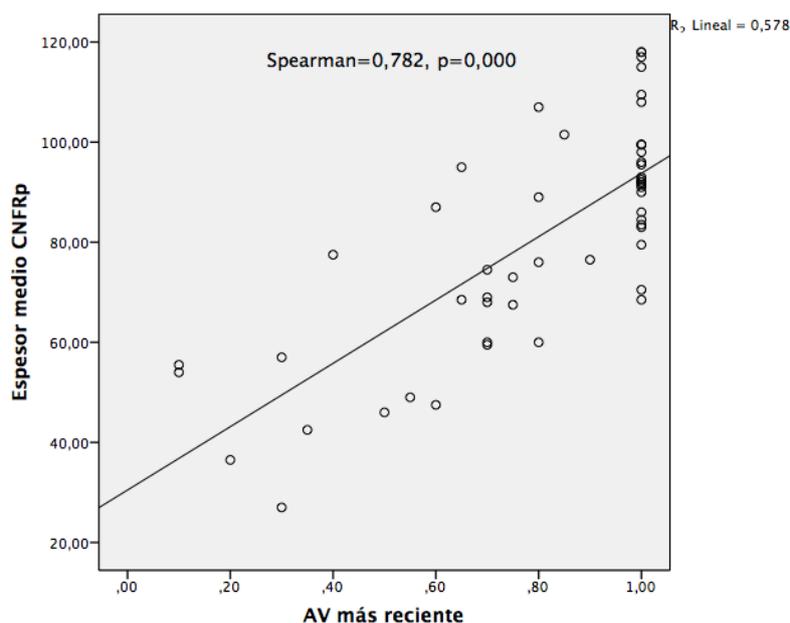
**Tabla 30:** Correlaciones serie completa.

Variables		Correlaciones					
		Espesor medio CNFRp	EDSS inicial	EDSS actual	AV inicial	AV actual	BPF
<b>Duración enfermedad (años)</b>	Coefficiente de correlación	-,187	,008	,377	-,014	-,140	,199
	p	,138	,481	<b>,009</b>	,467	,198	,116
<b>Espesor medio CNFRp</b>	Coefficiente de correlación	1,000	-,615	-,350	,667	,782	-,108
	p	.	<b>,000</b>	<b>,018</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	,269
<b>Espesor</b>	Coefficiente	,724	-,641	-,250	,571	,543	-,020

## RESULTADOS

<b>temporal CNFRp</b>	de correlación						
	p	<b>,000</b>	,000	,100	<b>,001</b>	<b>,001</b>	<b>,461</b>
<b>Espesor superior CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,678	-,280	-,184	,452	,492	-,299
	p	<b>,000</b>	,074	,175	<b>,008</b>	<b>,004</b>	,065
<b>Espesor inferior CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,931	-,660	-,371	,692	,690	-,101
	p	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,026</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,307</b>
<b>Espesor nasal CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,919	-,508	-,301	,606	,656	-,291
	p	<b>,000</b>	<b>,003</b>	,060	<b>,000</b>	<b>,000</b>	,070
<b>Grosor central OCT macular sin segmentar AO</b>	Coeficiente de correlación	,159	-,331	-,639	,247	,352	-,218
	p	,192	<b>,032</b>	<b>,000</b>	,086	<b>,024</b>	,120
<b>Grosor central capa células ganglionares AO</b>	Coeficiente de correlación	,474	-,445	-,563	,419	,573	-,200
	p	<b>,003</b>	<b>,005</b>	<b>,000</b>	<b>,008</b>	<b>,000</b>	,141
<b>BPF</b>	Coeficiente de correlación	-,108	,092	,105	,180	,106	1,000
	p	,269	,292	,265	,140	,262	.

**Figura 20:** Correlación espesor medio CNFRp con AV más reciente.



### 5.7.2. POR GRUPOS DIAGNÓSTICOS

A continuación, se realizó el análisis de las posibles correlaciones entre las diferentes variables de los pacientes por grupos diagnósticos controladas por edad y sexo, y los resultados obtenidos se muestran a continuación.

#### 5.7.2.1. GRUPO NMO

Para el grupo de pacientes con trastornos del espectro NMO las correlaciones se muestran en la tablas 31 y 32.

Se observó una correlación fuerte e inversa entre la duración de la enfermedad y la AV, con peor agudeza visual cuando mayor era la duración de la enfermedad (Spearman= -0,618, p=0,02).

Se analizó si un mayor número de NO se correlacionaba con parámetros tomográficos y con discapacidad, encontrando una correlación moderada e inversa con el grosor medio de la CNFRp (Spearman -,567, p=0,043), y fuerte con la agudeza visual actual

## RESULTADOS

---

(Spearman=  $-0,891$ ,  $p=0,000$ ). Los pacientes con mayor número de episodios de NO presentaban peor pronóstico visual y menor espesor medio de la CNFR.

La AV inicial se correlacionó de forma directa y significativa con la AV en la última exploración (Spearman= $0,910$ ,  $p=0,000$ ).

Para los valores tomográficos, se observa una correlación significativa y directa entre el espesor medio de la CNFRp y los valores de AV, tanto en la exploración basal tras la primera NO (Spearman= $0,645$ ,  $p=0,017$ ), como en la exploración más reciente (Spearman= $0,719$ ,  $p=0,006$ ) (figura 21). Del mismo modo, se sigue observando una correlación significativa y directa también para los valores medios por cuadrantes de la CNFRp y el espesor macular total y el espesor de la capa de la células ganglionares y los valores de agudeza visual, tanto tras la primera NO como la AV más reciente.

La correlación entre el espesor medio de la CNFRp y los otros parámetros tomográficos de espesor de la CFNR por cuadrantes y con el grosor central de las células ganglionares, fue directa y significativa, no observándolo con el espesor macular total sin segmentar.

No se observa correlación entre la BPF y los datos de discapacidad. Si se observa una correlación significativa e inversa entre el volumen cerebral total y la discapacidad medida con la EDSS inicial (Spearman= $-0,672$ ,  $p=0,017$ ) y la puntuación en la EDSS más reciente (Spearman= $-0,645$ ,  $p=0,022$ ). También entre el volumen de sustancia gris cortical total y la puntuación en la EDSS inicial (Spearman= $-0,724$ ,  $p=0,009$ ), y una tendencia hacia la significación entre el volumen de tálamos y la puntuación en la EDSS más reciente (Spearman= $-0,519$ ,  $p=0,062$ ).

En cuanto los datos de volumetría, como es de esperar la BPF se correlaciona de forma directa y moderada fuerte con el VCT (coeficiente de Spearman= $0,564$ ,  $p=0,045$ ).

No hubo correlación entre los datos de volumetría y los parámetros de OCT (tabla 32).

## RESULTADOS

**Tablas 31 y 32:** Correlaciones grupo NMOSD.

Variables Controladas por sexo y edad		Correlaciones					
		Espesor medio CNFRp	EDSS inicial	EDSS actual	AV inicial	AV actual	BPF
Duración enfermedad (años)	Coefficiente de correlación	-,222	,157	-,201	-,674	-,618	,420
	p	,269	,333	,289	<b>,010</b>	<b>,029</b>	,076
Nº NO	Coefficiente de correlación	-,567	,150	-,089	-,875	-,891	,516
	p	<b>,043</b>	,340	,403	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>0,036</b>
AV inicial	Coefficiente de correlación	,645	,421	-,229	1,000	0,910	,346
	p	<b>,017</b>	,134	,431	.	<b>0,000</b>	,164
EDSS inicial	Coefficiente de correlación	-,180	1,000	,480	,421	,434	-,219
	p	,310	,	,080	,134	,121	,271
Espesor medio CNFRp	Coefficiente de correlación	1,000	-,180	-,287	,700	,700	,003
	p	.	,310	,211	<b>,003</b>	<b>,003</b>	,497
Espesor temporal CNFRp	Coefficiente de correlación	,834	-,318	-,255	,573	,612	,117
	p	<b>,001</b>	,185	,239	<b>,016</b>	<b>,010</b>	,273
Espesor superior CNFRp	Coefficiente de correlación	,813	,071	,051	,558	,666	-,416
	p	<b>,002</b>	,423	,445	<b>,019</b>	<b>,005</b>	,116
Espesor inferior CNFRp	Coefficiente de correlación	,785	-,334	,020	,613	,609	,039
	p	<b>,004</b>	,172	,478	<b>,010</b>	<b>,010</b>	,458
Espesor nasal CNFRp	Coefficiente de correlación	,784	-,430	-,558	,371	,467	,059
	p	<b>,004</b>	,107	<b>,019</b>	,096	<b>,046</b>	,435

RESULTADOS

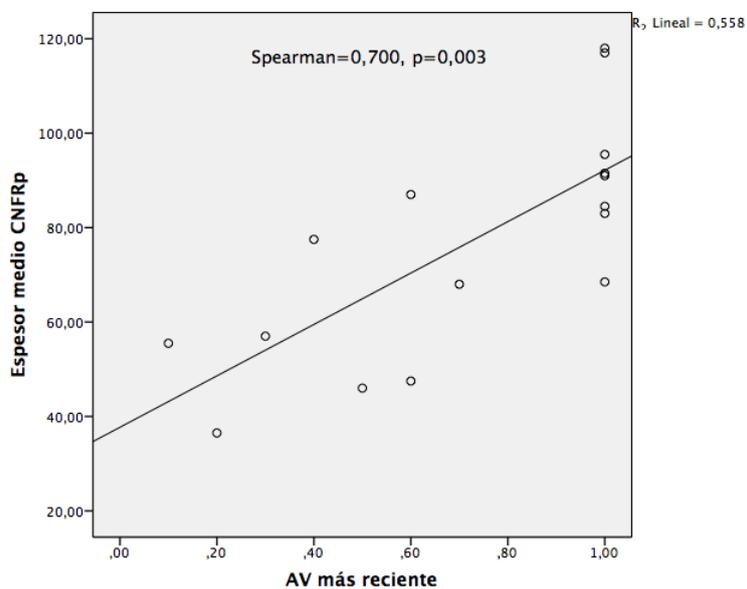
<b>Grosor central OCT macular sin segmentar AO</b>	Coeficiente de correlación	,430	-,033	-,293	,693	,668	-,105
	p	,107	,464	,206	<b>,003</b>	<b>,005</b>	,386
<b>Grosor central capa células ganglionares AO</b>	Coeficiente de correlación	,616	-,011	-,460	,618	,685	-,047
	p	<b>,029</b>	,488	,091	<b>,009</b>	<b>,003</b>	,448
<b>BPF</b>	Coeficiente de correlación	,003	-,219	-,106	,346	,240	1,000
	p	,497	,271	,385	,164	,252	.
<b>VCT</b>	Coeficiente de correlación	,018	-,672	-,645	-,164	-,222	,564
	p	,481	<b>,017</b>	<b>,022</b>	,325	,269	,045
<b>V SGCT</b>	Coeficiente de correlación	,231	-,724	-,295	-,023	-0,19	,376
	p	,261	<b>,009</b>	,204	,475	,479	,142
<b>VT</b>	Coeficiente de correlación	,423	-,177	-,519	,078	,288	-,052
	p	,112	,312	<b>,041</b>	,415	,210	,544

<b>Variables Controladas por sexo y edad</b>		<b>Correlaciones</b>			
		<b>BPF</b>	<b>VCT</b>	<b>V SGCT</b>	<b>VT</b>
<b>Espesor medio CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,003	,018	,231	,423
	p	,497	,481	,261	,112
<b>Espesor temporal CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,117	,082	,064	,094
	p	,373	,411	,430	,398
<b>Espesor superior CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	-,416	-,487	-,123	,170
	p	,116	,077	,367	,319
<b>Espesor</b>	Coeficiente	,039	-,132	,073	,115

## RESULTADOS

<b>inferior CNFRp</b>	de correlación				
	p	,458	,359	,421	,376
<b>Espesor nasal CNFRp</b>	Coefficiente de correlación	,059	,410	,186	,482
	p	,435	,120	,303	,079
<b>Grosor central OCT macular sin segmentar AO</b>	Coefficiente de correlación	-,105	,068	-,046	,042
	p	,386	,426	,449	,455
<b>Grosor central capa células ganglionares AO</b>	Coefficiente de correlación	-,047	,129	,030	,244
	p	,448	,361	,467	,249

**Figura 21:** Correlación espesor medio CNFRp con AV más reciente.



### 5.7.2.2.GRUPO NOR

En el grupo NOR, las correlaciones analizadas se muestran en la tablas 33 y 34.

La duración de la enfermedad presentó una correlación fuerte directa con el grado de discapacidad medido con la EDSS, en la exploración más reciente (Coeficiente de Spearman=0,961, p=0,005).

El número total de neuritis óptica no se correlacionó con parámetros tomográficos ni con el grado de discapacidad, medido a través de la EDSS y la agudeza visual. Se estudió si existía correlación con número total de neuritis ópticas bilaterales simultáneas, dada la frecuencia de este tipo de episodios en este grupo, y se encontró una correlación fuerte con el grado de discapacidad actual; siendo esta correlación directa para la AV (Coeficiente de Spearman =0,645, P=0,017 e inversa para la puntuación en la EDSS (Coeficiente de Spearman =0,610, P=0,019).

El grado discapacidad tras el primer episodio de NO se correlacionó con el grado de discapacidad residual en la última visita; de forma que una presentación más severa de la primera NO presentó un grado de correlación fuerte con la discapacidad visual final. La AV inicial se correlacionó de forma directa con la AV en la última exploración (Coeficiente Spearman=0,753, p=0,001) y de forma inversa con la EDSS en la última exploración (Coeficiente de Spearman)-0,924, p=0,000). De la misma forma la EDSS inicial se correlacionó de forma directa la puntuación en la EDSS más reciente (Coeficiente de Spearman=0,513, p=0,037) y con la última AV de forma inversa (Coeficiente de Spearman=-0,682, p=0,005).

En el grupo NOR, la severidad del primer episodio de NO se correlacionó significativamente con la AV residual en la exploración más reciente; y al analizar dicha correlación en cada uno de sus dos fenotipos, se observó que solo fue significativa para el grupo CRION. De forma que el grupo RION, grupo con mejor pronóstico visual, la AV inicial tras el primer episodio no condicionaba un peor pronóstico visual.

Para los valores tomográficos, se observa una correlación moderada directa entre el espesor medio de la CNFRp y los valores de AV, tanto en la exploración basal tras la primera NO (Spearman=516, p=0,036), como en la exploración más reciente

## RESULTADOS

---

(Spearman=0,793,  $p=0,001$ ). Del mismo modo, se observa una correlación fuerte y en este caso inversa entre el espesor medio de la CNFRp y el grado de discapacidad, medido a través de la EDSS, tanto a nivel basal tras el primer brote (coeficiente de Spearman=-0,798,  $p=0,001$ ) como en la exploración más reciente (coeficiente de Spearman=-0,739,  $p=0,002$ ).

Esta correlación no se mantiene para los valores medios por cuadrantes de la CNFRp y el espesor macular total y el espesor de la capa de la células ganglionares y los valores de agudeza visual, excepto para el espesor medio cuadrante inferior y la AV más reciente.

La correlación entre el espesor medio de la CNFRp y los otros parámetros tomográficos de espesor de la CFNR por cuadrantes y con el grosor central de las células ganglionares, fue directa y significativa, no observándolo con el espesor macular total sin segmentar.

En cuanto a los datos de volumetría y los datos de discapacidad se observa correlación fuerte significativa entre la BPF y grado de discapacidad tras el primer episodio de NO (Spearman=-0,704,  $p=0,001$ ), de forma que a menor fracción parénquima cerebral, mayor puntuación en la escala EDSS inicial. También se objetiva una correlación significativa moderada entre la BPF y la AV inicial tras el primer episodio (Spearman=0,452,  $p=0,034$ ). No se observa correlación entre los datos de volumetría y la discapacidad a largo plazo. (ver tablas 33, 34).

Los datos de volumetría se correlacionaron de forma significativa y directa entre ellos, la BPF con el volumen de la SG cortical total (coeficiente de Spearman=0,749,  $p=0,002$ ) y con el volumen talámico (coeficiente de Spearman=0,513,  $p=0,037$ ).

En el grupo NOR si se observó correlación entre los datos de volumetría y los parámetros de OCT. La fracción de parénquima cerebral (BPF) se correlaciona con el espesor medio de la CNFRp de forma directa y significativa (Coeficiente de Spearman=0,820,  $p=0,045$ ) (figura 22). También presenta una correlación directa y fuerte con los espesores del cuadrante temporal y el cuadrante inferior (coeficiente de Spearman=0,750,  $p=0,026$  en ambos) y una correlación con tendencia a la significación

## RESULTADOS

con el cuadrante nasal (coeficiente de Spearman=0,672, p=0,088) y el cuadrante superior (coeficiente de Spearman=0,760, p=0,068).

Las correlaciones descritas no se mantenían al analizar solo a los pacientes del subgrupo CRION, a pesar de ser el grupo con mayor grado de atrofia cerebral y mayor discapacidad, y esto probablemente se deba al tamaño de la muestra de este subgrupo.

**Tablas 33 y 34:** Correlaciones grupo NOR.

Variables Controladas por sexo y edad		Correlaciones					
		Espesor medio CNFRp	EDSS inicial	EDSS actual	AV inicial	AV actual	BPF
<b>Duración enfermedad (años)</b>	Coeficiente de correlación	,292	,444	,961	-,554	-,754	-,371
	p	,155	,227	<b>,005</b>	,166	,071	,106
<b>Nº NO</b>	Coeficiente de correlación	-,483	,149	,336	,365	-,016	-,088
	p	,205	,406	,290	,273	,490	,444
<b>Nº NOB</b>	Coeficiente de correlación	-,527	,373	,645	-,637	-,610	,098
	p	,064	,210	<b>,017</b>	,064	<b>,019</b>	,375
<b>AV inicial</b>	Coeficiente de correlación	,516	-,682	-,924	1,000	,753	,432
	p	<b>,036</b>	<b>,005</b>	<b>,000</b>	.	<b>,001</b>	<b>0,034</b>
<b>EDSS inicial</b>	Coeficiente de correlación	-,758	1,000	,513	-,482	-,682	-,751
	p	<b>,001</b>	.	<b>,037</b>	<b>,048</b>	<b>,005</b>	<b>,002</b>
<b>Espesor medio CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	1,000	-,758	-,739	,516	,793	,820
	p	.	<b>,001</b>	<b>,002</b>	<b>,036</b>	<b>,001</b>	<b>,045</b>
<b>Espesor temporal CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,910	-,874	-,396	,522	,528	,750
	p	<b>,016</b>	<b>,026</b>	,255	,183	,180	<b>,026</b>

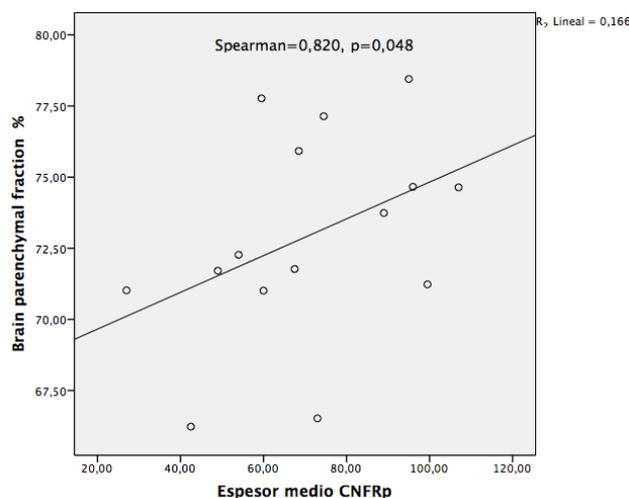
## RESULTADOS

<b>Espesor superior CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,647	-,798	-,698	,530	,477	,760
	p	,119	,056	,095	,179	,097	,068
<b>Espesor inferior CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,963	-,937	-,649	,647	,834	,750
	p	<b>,004</b>	<b>,009</b>	,118	,199	<b>,039</b>	<b>,026</b>
<b>Espesor nasal CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,872	-,746	-,604	,199	,133	,672
	p	<b>,027</b>	,044	,140	,374	,176	,088
<b>Grosor central OCT macular sin segmentar AO</b>	Coeficiente de correlación	,403	-,123	-,879	,572	,760	,373
	p	,308	,422	<b>,025</b>	,157	,098	,129
<b>Grosor central capa células ganglionares AO</b>	Coeficiente de correlación	,871	-,593	-,769	,527	,691	,330
	p	<b>,027</b>	,146	,064	,181	,068	,161
<b>BPF</b>	Coeficiente de correlación	,820	-,751	-,017	,432	,244	1,000
	p	<b>,045</b>	<b>,002</b>	,478	<b>0,034</b>	,211	.
<b>VCT</b>	Coeficiente de correlación	,490	-,556	-,561	,409	,409	,440
	p	,201	<b>,024</b>	,162	,101	,083	,066
<b>V SGCT</b>	Coeficiente de correlación	,551	-,487	-,263	,226	,379	,749
	p	,168	<b>,046</b>	,335	,358	,265	<b>,002</b>
<b>VT</b>	Coeficiente de correlación	,694	-,235	-,628	,395	,729	,513
	p	,097	,220	,128	,091	,081	<b>,037</b>

RESULTADOS

Variables		Correlaciones			
		BPF	VCT	V SGCT	VT
<b>Controladas por sexo y edad</b>					
<b>Espesor medio CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,820	,490	,551	,694
	p	<b>,045</b>	,201	,168	,097
<b>Espesor temporal CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,750	,351	,456	,538
	p	<b>,026</b>	,282	,220	,175
<b>Espesor superior CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,760	,968	,868	,989
	p	,068	<b>,003</b>	<b>,028</b>	<b>,001</b>
<b>Espesor inferior CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,750	,582	,582	,758
	p	<b>,026</b>	,152	,152	,069
<b>Espesor nasal CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,672	,578	,634	,737
	p	,107	,154	,125	,078
<b>Grosor central OCT macular sin segmentar AO</b>	Coeficiente de correlación	-,035	,155	-,214	,320
	p	,478	,402	,365	,300
<b>Grosor central capa células ganglionares AO</b>	Coeficiente de correlación	,467	,227	,121	,473
	p	,214	,357	,423	,210

**Figura 22:** Correlación BPF-espesor medio CNFRp.



### 5.7.2.3. GRUPO EM

Finalmente se analizaron las posibles correlaciones en el grupo EM, mostrando los resultados en las tablas 35 y 36.

La duración de la enfermedad no se correlacionó en este caso con datos de OCT, de volumetría o discapacidad. El número de NO presentó una correlación fuerte e inversa con la AV, a mayor número de NO peor agudeza visual. Esta correlación también se observó tanto para la AV tras la primera NO (coeficiente de Spearman=-0,805,  $p=0,000$ ) como para la AV residual (coeficiente de Spearman=-0,535,  $p=0,011$ ).

El grado de discapacidad inicial tras el primer brote se correlacionó de forma directa con una mayor discapacidad posterior (EDSS basal-EDSS actual, coeficiente de Spearman=0,517,  $p=0,014$ ). Lo mismo sucede para la agudeza visual inicial y la más reciente (Coeficiente de Spearman =0,682,  $p=0,001$ ).

Se observó una correlación inversa y significativa con las variables volumétricas y la discapacidad a largo plazo; a mayor puntuación en la escala EDSS, menor BPF (Spearman=-0,623,  $p=0,002$ ), menor volumen de SG cortical total (Spearman=-0,587,  $p=0,004$ ) y menor volumen talámico (Spearman=-0,697,  $p=0,000$ ).

En cuanto a los parámetros tomográficos presentaron una correlación moderada-fuerte y directa con el pronóstico visual, es decir con la AV más reciente con el espesor medio

## RESULTADOS

de la CNFRp (Spearman 0,549,  $p=0,009$ ), con el espesor medio del cuadrantes temporal (Spearman= 0,477,  $p=0,023$ ), cuadrante inferior (Spearman=0,602,  $p=0,004$ ), cuadrante nasal (Spearman=0,447,  $p=0,031$ ) ,y el espesor macular total sin segmentar (Spearman=0,526,  $p=0,013$ ) (ver tabla).

La correlación entre el espesor medio de la CNFRp y los otros parámetros tomográficos de espesor de la CFNR por cuadrantes fue directa y significativa, no observándolo con el espesor macular total sin segmentar ni con el grosor central de las células ganglionares.

Se observó una correlación directa entre los parámetros de volumetría, concretamente entre la BPF y el volumen cerebral total (Coeficiente de Spearman=0,525,  $p=0,013$ ) y el volumen talámico (Coeficiente de Spearman=0,708,  $p=0,000$ ).

Solo se observó correlación directa y significativa entre los parámetros tomográficos y volumétricos para el grosor central de la capa de las células ganglionares con el volumen de la SG cortical (0,403,  $p=0,039$ ) y con el volumen talámico (Spearman=0,369,  $p=0,055$ ). (ver tabla 36).

**Tablas 35 y 36:** Correlaciones grupo NOR.

Variables Controladas por sexo y edad de inicio		Correlaciones					
		Espesor medio CNFRp	EDSS inicial	EDSS actual	AV inicial	AV actual	BPF
<b>Duración enfermedad (años)</b>	Coeficiente de correlación	-,047	-,078	-,159	,243	-,007	-,380
	p	,427	,379	,264	,177	,489	,060
<b>Nº NO</b>	Coeficiente de correlación	-,256	-,245	-,067	-,805	-,535	-,181
	p	,152	,163	,396	<b>,000</b>	<b>,011</b>	,236
<b>AV inicial</b>	Coeficiente de correlación	,532	,076	-,062	1,000	,685	,239
	p	<b>,037</b>	,385	0,403	.	<b>,001</b>	,170
<b>EDSS inicial</b>	Coeficiente	,091	1,000	,517	,076	-,152	,492

RESULTADOS

	de correlación						
	p	,360	.	<b>,014</b>	,382	,273	<b>,019</b>
<b>Espesor medio CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	1,000	,091	-,037	,432	,549	,133
	p	.	,360	,446	<b>,037</b>	<b>,009</b>	,299
<b>Espesor temporal CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,544	-,114	,142	,537	,477	,177
	p	<b>,010</b>	,326	,287	<b>,011</b>	<b>,023</b>	,241
<b>Espesor superior CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,592	,377	,279	,326	,284	,117
	p	<b>,005</b>	,062	,131	,094	,126	,322
<b>Espesor inferior CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,851	,065	-,013	,426	,602	,363
	p	<b>,000</b>	,399	,479	<b>,039</b>	<b>,004</b>	,069
<b>Espesor nasal CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,740	,098	-,150	,229	,447	,048
	p	<b>,000</b>	,350	,276	,180	<b>,031</b>	,425
<b>Grosor central OCT macular sin segmentar AO</b>	Coeficiente de correlación	-,234	,032	,282	,460	,526	,079
	p	,175	,450	,128	<b>,027</b>	<b>,013</b>	,378
<b>Grosor central capa células ganglionares AO</b>	Coeficiente de correlación	,334	-,148	-,397	-,138	,091	-,155
	p	,088	,279	,051	,293	,360	,270
<b>BPF</b>	Coeficiente de correlación	,133	,492	-,623	,239	,201	1,000
	p	,299	,019	<b>,002</b>	,170	,212	.
<b>VCT</b>	Coeficiente de correlación	-,012	-,072	-,310	-,134	,021	,525
	p	,482	,388	,106	,299	,467	<b>,013</b>
<b>V SGCT</b>	Coeficiente de	-,036	,056	-,587	-,195	-,043	,335

## RESULTADOS

	correlación						
	p	,443	,413	<b>,004</b>	,220	,432	,087
<b>VT</b>	Coeficiente de correlación	,190	,304	-,697	,231	,154	,788
	p	,225	,110	<b>,000</b>	,179	,271	<b>,000</b>

Variables		Correlaciones			
		BPF	VCT	V SGCT	VT
<b>Controladas por sexo y edad</b>					
<b>Espesor medio CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,133	-,012	-,036	,190
	p	,299	,482	,443	,225
<b>Espesor temporal CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,177	-,209	-,271	,024
	p	,241	,202	,138	,462
<b>Espesor superior CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,117	-,322	-,322	-,016
	p	,322	,097	,096	,475
<b>Espesor inferior CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,363	,172	,066	,425
	p	,069	,248	,397	<b>,039</b>
<b>Espesor nasal CNFRp</b>	Coeficiente de correlación	,048	,128	,218	,112
	p	,425	,306	,192	,329
<b>Grosor central OCT macular sin segmentar AO</b>	Coeficiente de correlación	,079	,045	-,072	,091
	p	,378	,429	,389	,360
<b>Grosor central capa células ganglionares AO</b>	Coeficiente de correlación	-,155	,185	,403	,369
	p	,270	,231	<b>,039</b>	<b>,055</b>



## **6.DISCUSIÓN**



### 6. DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo indican que el perfil clínico de las neuritis ópticas, en cuanto a la severidad tras el episodio inicial y secuelas residuales, es comparable entre los subgrupos CRION y NMOSD y entre los subgrupos EM y RION. La mayor severidad tanto en la presentación como en las secuelas se ha observado en los subgrupos NMOSD y CRION. Estos hallazgos clínicos han sido congruentes y se correlacionan con los hallazgos en la tomografía de coherencia óptica. Sin embargo, para los valores de volumetría cerebral, se ha observado un comportamiento distinto. El grupo EM, que era el grupo de mejor pronóstico visual, presenta mayor grado de atrofia cerebral, seguido de cerca del grupo CRION. Mientras que se ha observado menor grado de atrofia cerebral de forma significativa en el grupo NMOSD, que era el grupo de peor pronóstico, y en el grupo RION.

Teniendo en cuenta el seroestatus, tanto la seropositividad para anticuerpos anti-AQP4 como para anticuerpos anti-MOG implica un peor pronóstico en todas las variables analizadas (clínicas, oftalmológicas y volumétricas). Los anticuerpos anti-MOG se asocian frecuentemente al fenotipo CRION, como ya se había descrito en la literatura.

Los pacientes con fenotipo CRION tienen significativamente menor fracción de parénquima cerebral que los pacientes con RION. De forma que este trabajo, sugiere por primera vez, que la atrofia cerebral está relacionada con el fenotipo CRION. Los datos de este estudio reflejan que el nervio óptico es la diana patogénica principal en estos pacientes, pero no el único objetivo. Hasta la fecha no hay biomarcadores que faciliten el diagnóstico diferencial entre los fenotipos CRION y RION. La atrofia cerebral encontrada en los pacientes con CRION, junto con los anticuerpos anti-MOG podrían ser potenciales biomarcadores de estos pacientes; y facilitarían la distinción de ambas entidades. Estos resultados deben ser confirmados por estudios prospectivos con mayor volumen de pacientes.

Tras un primer episodio de NO, la estimación del riesgo de conversión hacia una EM, NMOSD o NOR se basa en factores clínicos y paraclínicos. En este trabajo se incluyen pacientes afectados de estos procesos desmielinizantes del SNC que cursan con NO como primera manifestación de su enfermedad. El objetivo principal ha sido realizar una

descripción y comparativa de las características demográficas, clínicas y paraclínicas de estos pacientes divididos en grupos y subgrupos diagnósticos; con la intención de facilitar la identificación precoz de cualquiera de los posibles procesos subyacentes, lo que resulta esencial para la instauración del tratamiento correcto. Secundariamente se ha pretendido también identificar nuevos biomarcadores.

Se realizó una primera comparativa entre los tres principales grupos diagnósticos. Esta comparativa se realizó en dos fases. En una primera fase en la que se incluían pacientes sin antecedentes de NO en los grupos EM y NMOSD, y una segunda solo con pacientes con antecedentes de NO en los tres grupos. Se analizó también si había diferencias significativas entre los pacientes de los grupos NMOSD y EM en función del antecedente de NO. Posteriormente se realizaron dos nuevas subdivisiones; una estratificando a los pacientes del grupo NOR en sus dos fenotipos (CRION y RION), y otra teniendo en cuenta el seroestatus para los anticuerpos anti-AQP4 y anti-MOG.

También se han analizado las posibles correlaciones en la serie completa y por grupos diagnósticos entre las diferentes variables controladas por edad y sexo.

### **6.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS**

La NO es la causa más frecuente de pérdida de visión aguda unilateral en adultos jóvenes, con una incidencia entre 1-5 casos por 100000 habitantes año. La NO típica, generalmente asociada a la EM, suele presentarse en pacientes jóvenes caucásicos, con un pico de máxima incidencia a los 30 años, oscilando en un rango entre los 20-45 años (1,19). En nuestra serie global, la edad media de inicio media fue de 31,9 años.

Estratificando a los pacientes por grupos diagnósticos, los grupos NOR y EM presentaron una edad de inicio similar en torno a los 30 años, y el grupo con mayor edad en el debut fue el grupo NMOSD (34,4 años). Teniendo en cuenta el seroestatus, los pacientes con anticuerpos anti-MOG debutaron a una edad más joven (edad media de inicio de 25.6 años), y los pacientes del grupo NMOSD seronegativos resultaron ser los más jóvenes al inicio de la enfermedad, con una edad media de inicio de 20 años. Al dividir a los pacientes del grupo RON en CRION y RION, se mantuvo la misma edad de inicio en ambos grupos (29.8 y 30.2 años respectivamente).

La edad de presentación de los pacientes con NMOSD suele ser mayor que la de los pacientes con EM. En general, las manifestaciones clínicas iniciales de NMOSD ocurren a una edad de alrededor de 35-45 años (la edad promedio de inicio es de 39 años) (196). Concretamente la NO asociada a Ac-AQP4 suele presentarse a una edad media de 40 años (204). Además es más común pacientes de ascendencia asiática o africana y se ha visto que la etnia influye en la edad de inicio y el fenotipo de NMOSD (199). Los pacientes no blancos son más jóvenes al inicio de la enfermedad y los pacientes afroamericanos y afroeuropeos tienen ataques más graves al inicio que los asiáticos y caucásicos, pero el grado de discapacidad residual fue similar en los diferentes grupos raciales.

La edad media de inicio para la NOR en la mayoría de las series es en la tercera década (4,42,154,156,157). No hay muchas series que describan las características de pacientes con los fenotipos CRION y RION. Arzani et al., han publicado una recientemente (160), y la edad media de inicio es igual para ambos grupos (30 años), igual que en nuestros pacientes.

En cuanto a la NO asociada a anticuerpos anti-MOG en la edad adulta, hay controversia respecto a la edad de inicio en los estudios publicados. En nuestra serie de cinco pacientes, encontramos edades más tempranas al inicio de la enfermedad como Nakajima et al. (200) y Zhao et al. (201), mientras que otros estudios previos sugieren una edad más avanzada (126,133,144,164,202). Aunque en la mayoría de los estudios se sitúa alrededor de los 30 años ((127,198,200). La serie de Lee et al., que incluye pacientes con CRION y anticuerpos anti-MOG la edad media de inicio fue de 41.4 años (203).

En nuestro trabajo, se ha observado un predominio femenino en los tres grupos, que ha sido menor para el grupo NOR. El ratio mujer: hombre en los grupos NMOSD y EM ha sido 3:1, mientras que el grupo NOR fue de 3:2.

La proporción de mujeres que se ha observado para la EM es mayor a la descrita en la literatura, donde el ratio es de 3:2 (204). Aunque en la última década varios estudios sugieren que un aumento de la incidencia en mujeres y una disminución en los hombres (205). El riesgo de conversión a EM clínicamente definida es mayor 3.6 veces mayor en mujeres que en hombres tras

un primer episodio de NO (53). Antes de la llegada de la RM, se realizó el estudio Boston en el que en base únicamente a criterios clínicos, se observó que el riesgo de EM clínicamente definida en un grupo de pacientes con un episodio de NO idiopática aguda fue 3,4 veces mayor para las mujeres que para los hombres durante un periodo de seguimiento medio de 15 años (53).

En el espectro de enfermedades de NMO si se ha descrito una mayor predisposición femenina, con un ratio mujer: hombre mayor de 4:1 en la mayoría de las series (141,206,207) y en algunas incluso del 6.5:1 (208). En cuanto a la distribución por sexos en la neuropatía óptica recurrente (NOR), en la mayoría de las series publicadas hay también una mayor proporción de mujeres, en la serie de Benoit (4), el 72% fueron mujeres y en la revisión extensa de 122 casos de NOR de Petzold (157), aunque no había información respecto al género en el 32% de los casos, la proporción de mujeres fue mayor del doble que la de los hombres (48% versus 20%).

En nuestra serie, hay una proporción mayor de mujeres a lo publicado en la literatura para las NO asociada a los anticuerpos anti-MOG, con un ratio 4:1. En general, las enfermedades asociadas a anticuerpos anti-MOG son más frecuente en mujeres (197,198). En la serie de Sepúlveda et al. (129) el ratio fue de 1.7:1 y en la serie de Jarius de 2.8:1 (127). Algunos estudios han observado un predominio de hombres en pacientes con anticuerpos anti-MOG (128,140,141). Sin embargo, para el fenotipo de neuritis óptica, la mayoría de las series revelan un predominio de mujeres (127,133,144,164), aunque no es tan marcado como en la EM o en pacientes con anticuerpos anti-AQP-4. Nuestros datos no revelaron un predominio masculino, sino todo lo contrario con el 80% de las mujeres en pacientes con ON, como otros también han descrito (127,133,200).

En cuanto a las características clínicas, el número medio de recaídas por paciente fue significativamente mayor en el grupo NOR que en el grupo EM. Todos los pacientes del grupo NMO tuvieron más de un episodio de NO, y solo un paciente del grupo NOR sufrió únicamente un episodio de NO, pero con dependencia de esteroides. En el grupo EM, cinco pacientes tuvieron un episodio monofásico de NO. La presencia de autoanticuerpos, tanto IgG MOG como AQP-IgG se asocia a un aumento de riesgo de recurrencia (156,197,209), y en la EM la NO tiende a recurrir menos frecuentemente

(198). La recurrencia de NO no parece afectar el riesgo de conversión a EM (53). En nuestro trabajo los pacientes con anticuerpos anti-MOG presentaron la frecuencia de recurrencia más alta. De la misma forma, los pacientes con fenotipo CRION mostraron una frecuencia mayor de recurrencia que los pacientes con fenotipo RION.

El número de NO se correlacionó significativamente de forma inversa con una peor agudeza visual actual y de forma directa con una mayor puntuación en la EDSS más reciente en los grupos NMOSD y EM. Mientras que en el grupo NOR, ni en los subgrupos CRION ni RION, el número de NO condicionó una peor evolución clínica.

Se analizó si la localización de las recurrencias de la NO seguía el mismo patrón en los distintos grupos diagnósticos. En el grupo de EM se vio una mayor tendencia a atacar el mismo nervio óptico que había sido afectado en el episodio previo que en los otros dos grupos; sucediendo en el 46.1% frente al 16.6% de los pacientes del grupo NOR y el 37,5% de los pacientes del grupo NMO, aunque esta diferencia no fue significativa. Estos resultados están de acuerdo con los publicados por Lotan et al. (210), que si observaron que el patrón de recurrencias de las NO difiere significativamente entre EM y NMOSD y NOR asociada a IgG MOG. Sugiriendo que en la EM las recurrencias pueden ser estar favorecidas por la disrupción de la barrera hematoencefálica y otros factores locales, mientras que los ataques de NO de pacientes con el espectro de enfermedades de NMO y/o asociadas a IgG MOG, se relacionan con la localización del autoantígeno (210).

El dolor retrobulbar, que el síntoma más frecuente junto a la disminución de la agudeza visual de la NO inflamatoria según el ensayo ONTT (26), sucedió en la mayoría de los pacientes con EM y del grupo NOR. El dolor suele ser más severo y persistente en pacientes con fenotipo CRION 2/9/20 21:59:00y con anticuerpos anti-MOG (137,201,201). En nuestra serie el 100% de los pacientes con autoanticuerpos, (MOG IgG y AQP4 IgG) tuvo dolor.

La afectación bilateral simultánea del nervio óptico fue alta en los pacientes del grupo NOR, sucediendo en el 70% de los pacientes con CRION y la mitad de los pacientes con RION. El 80% de los pacientes con anticuerpos anti-MOG sufrió al menos un episodio de NO bilateral simultánea, mientras que solo sucedió en un paciente del grupo

NMOSD y en dos pacientes del grupo EM. La afectación bilateral simultánea no es un hallazgo típico de la EM, pero si es frecuente en la neuropatía óptica asociada a IgG MOG (159,190,198,201). En el espectro de enfermedades de NMO, aunque normalmente es unilateral, la NO simultánea bilateral o secuencial en rápida sucesión es más característica que en la EM (99). Anteriormente se ha descrito que un mayor número de episodios de NO unilateral no coincidió con peor pronóstico visual en el grupo NOR, sin embargo, si se vio que un mayor número de episodios de NOB si correlacionaba significativamente con una peor agudeza visual y una mayor puntuación en la escala de discapacidad EDSS.

Similar a estudios previos (211,212) en nuestro trabajo encontramos una peor AV tras el ataque agudo de NO en pacientes del grupo NMOSD que en pacientes del grupo EM. La afectación visual más severa tanto tras el primer episodio como la AV más reciente sucedió en el grupo NMOSD. La NO en el espectro de enfermedades de NMO tiende a ser más severa y con mayor déficit residual que en la EM, con una agudeza visual (AV) inferior a 20/200 (98). En nuestro grupo de pacientes del espectro NMO, la AV media inicial tras el primer episodio fue <20/200 mientras que en el grupo EM fue superior a >20/30. La afectación más severa tras la primera NO se correlacionó de forma significativa con un peor pronóstico visual a largo plazo.

En el grupo NOR se encuentra una afectación visual intermedia. La AV fue significativamente menor en los pacientes con CRION que con RION y con EM.

En el grupo NOR, la severidad del primer episodio de NO se correlacionó significativamente con la AV residual en la exploración más reciente; y al analizar dicha correlación en cada uno de sus dos fenotipos, se observó que solo fue significativa por el grupo CRION. De forma que el grupo RION, grupo con mejor pronóstico visual, la AV inicial tras el primer episodio no condicionaba un peor pronóstico visual.

Tanto el fenotipo CRION, como la seropositividad para los anticuerpos anti-MOG en nuestro trabajo se ha asociado a un mal pronóstico. Los cuatro pacientes con fenotipo CRION IgG MOG positivos, sufrieron primeros ataques de NO severos con una escala visual media nadir de 4.0 (agudeza visual <20/200), pero en el último seguimiento solo uno de estos pacientes tuvo mal pronóstico. Por lo que la positividad de anticuerpos anti-MOG se asoció a buen pronóstico final. Nuestros resultados son similares a los

publicados por otros autores (133,145,158,190,201,203), en pacientes con anticuerpos anti-MOG la AV tras el episodio agudo puede llegar a ser severa, pero un gran porcentaje presentan un buen pronóstico visual en el último seguimiento.

Sin embargo, estas series incluyen un pequeño número de pacientes. De hecho, en las dos series más largas de pacientes con NO y anticuerpos IgG MOG positivos, el pronóstico visual es ligeramente peor. En la serie Jarius (127), alrededor de un tercio tenía una discapacidad visual severa y en la de Sepúlveda et al. (129) una cuarta parte de los pacientes. En nuestra serie solo un paciente tiene mal pronóstico visual, que supone un 20% del total.

Respecto a la serie de NO seronegativa, los pacientes de nuestro trabajo se comportaron de forma similar a la EM, con una AV final media  $>20/30$ . Hay pocos estudios previos que describan las características de los pacientes con NO doblemente seronegativa (NMO y IgG MOG). En una cohorte china reciente (201), se incluyeron 100 pacientes con NO seronegativas (aunque 35 tenían EM clínicamente definida) que tenía similitudes con nuestra cohorte en términos de buena recuperación visual y la mayor proporción de varones. En otro estudio francés reciente con una de las series más grandes de pacientes con neuritis óptica idiopática seronegativa, Deschamps et al. (190) incluyen 23 pacientes con NO seronegativas, y el pronóstico visual es peor que en nuestro grupo seronegativo, ya que el 21% tiene un resultado muy malo. Resultados similares a este último artículo encontraron a Piccolo et al. (159), con un mal pronóstico en 6 de 9 pacientes con NO seronegativas.

La característica clínica más importante del fenotipo CRION, descrito por Kidd, era su naturaleza esteroidea dependiente, de forma que los pacientes requerían inmunosupresión continua para prevenir futuras recurrencia (154,155). En nuestro estudio, todos los pacientes clasificados como CRION presentaban corticodependencia, y un tercio de los pacientes clasificados como RION.

En este trabajo, 4 de los 7 pacientes clasificados como CRION cumplieron todos los criterios de diagnóstico para CRION según lo propuesto por Petzold (157). Estos criterios incluyen datos clínicos, hallazgos radiológicos y de laboratorio: neuritis óptica recurrente, al menos un episodio recurrencia; evidencia objetiva de pérdida de la

función visual; Anticuerpos IgG NMO negativos; realce con gadolinio del nervio óptico en la fase aguda en la resonancia magnética y finalmente respuesta al tratamiento inmunosupresor con recaída dependiente de esteroides. Los tres pacientes que no cumplieron con todos los criterios de nuestra serie fue debido a la falta de captación de gadolinio del NO en la resonancia magnética. A pesar de los criterios propuestos por Petzold (157), para la mayoría de los autores (133,144,158,160,203), la dependencia de los esteroides es la única característica fundamental para distinguir a los pacientes con CRION, como Kidd describió originalmente(154), y los hallazgos de RM no son esenciales. Para otros autores como Benoit (4) , los pacientes con CRION se definen por la disminución progresiva de la agudeza visual entre las recaídas, mientras que el RION se define como una neuropatía óptica inflamatoria recurrente no progresiva sin dependencia de esteroides (156). En nuestro trabajo, la naturaleza esteroidea dependiente no se ha considerado exclusiva de los pacientes con CRION, aunque sí altamente sugestiva, así como las secuelas; y la mejoría y estabilidad de la función visual han sido los criterios para los pacientes con RION.

Como en la historia natural de la EM o NMOSD, no todos los pacientes con CRION cumplen con todos los criterios de diagnóstico desde el principio. Es un proceso dinámico. Por ejemplo, en la serie de Waschbisch (158), un episodio de neuritis óptica o una neuritis óptica secuencial bilateral son seguidos por un largo intervalo de años sin enfermedad y sin tratamiento antes del desarrollo de CRION en dos pacientes. Después de un episodio de neuritis óptica, además de un estudio de exclusión que incluya autoanticuerpos, es necesario un seguimiento prolongado debido a la posible conversión a EM, NMO o progresión a un fenotipo CRION. En nuestro trabajo no hay diferencias significativas en el tiempo hasta el segundo episodio de NO o hasta el segundo brote. El tiempo medio más corto entre los dos primeros episodios es entre el grupo NOR y el tiempo más largo es en el grupo EM.

Por tanto, a nivel clínico, los resultados de este trabajo indican que el perfil clínico de las neuritis ópticas es comparable entre los subgrupos CRION y NMOSD y entre los subgrupos EM y RION. La mayor severidad tanto en la primera neuritis óptica como en el pronóstico visual a largo plazo se ha observado en los subgrupos NMOSD y CRION. El grupo EM es el grupo de mejor pronóstico visual, seguido por el grupo de NOR seronegativo.

La seropositividad para anticuerpos anti-AQP4 implica un peor pronóstico en las variables clínicas analizadas que para MOG IgG. La seropositividad para MOG Ig G, implicó una mayor severidad inicial, pero esta no condicionó un peor pronóstico final. Los anticuerpos anti-MOG se asocian frecuentemente al fenotipo CRION, como ya se había descrito en la literatura.

En cuanto al tratamiento agudo, todos los pacientes del grupo NMOSD recibieron tratamiento tras la primera NO con megadosis de metilprednisolona, y en tres de ellos se siguió de plasmaféresis. En el grupo NOR en dos de los quince pacientes tratados también se siguió de PLEX la megadosis de 6MP, ambos con fenotipo CRION. Mientras que tres pacientes del grupo NOR con fenotipo RION y 5 del grupo EM no recibieron tratamiento con corticoides en la fase aguda. Estos resultados son un reflejo como se ha descrito de la mayor severidad de los episodios de NO en el espectro de enfermedades de NMO y con el fenotipo CRION, frente a la mayor benignidad del proceso en el contexto de la EM y del fenotipo RION.

El pronóstico visual de la NO idiopática es excelente en el 90-95% de los casos; el ONTT confirma que la recuperación espontánea comienza a las 3 primeras semanas después del inicio de los síntomas y continua pasado el año (29). El tratamiento con corticoides en fase aguda es eficaz para una recuperación más rápida de la visión pero no ha demostrado beneficio significativo a largo plazo (36). Estudios posteriores al ONTT más pequeños han encontrado resultados similares; el uso de esteroides iv se asocia con una recuperación más rápida, pero no hay una diferencia significativa en los resultados visuales a largo plazo. Una revisión de la Cochrane reciente en 2015 concluyó que todavía no hay evidencia concluyente de que los esteroides iv mejoren el pronóstico visual a los seis meses (37).

Los resultados del seguimiento a dos años de la cohorte ONTT con el objetivo de evaluar el riesgo de desarrollar EM (23), demostraron que los pacientes tratados con MPIV tenían un menor riesgo de conversión a EM en los dos años siguientes a la NO, comparado con los tratados con PO o placebo. Este efecto protector fue más evidente en pacientes con mayor riesgo de EM, es decir aquellos con lesiones en SB en la RM cerebral. Sin embargo, en la cohorte del ensayo ONTT seguida a 15 años no hubo diferencias significativas entre el grupo de placebo y ambos grupos tratados con

esteroides en cuanto al desarrollo de EM clínicamente definida. (22). Pirko y colaboradores, de la Clínica Mayo (42), en su serie de pacientes con NOR encontraron una tasa de conversión de los pacientes que recibieron tratamiento corticoideo frente a los que no fueron tratados fue del 19.4% frente al 44.4%, y no se detectaron diferencias entre los tratados por vía intravenosa y los tratados por vía oral.

Para los ataques agudos del espectro de enfermedades de NMO, las guías publicadas por el grupo de Estudio de Neuromielitis Óptica (NEMOS) en 2014 recomiendan el tratamiento precoz con megadosis de 6MP intravenosa (213) y si los síntomas empeoran o no mejoran, NEMOS recomienda el recambio plasmático. El tratamiento precoz con metilprednisolona iv y PLEX se asocia a mejor pronóstico. La discapacidad residual parece aumentar con un retraso en el inicio tratamiento; aunque como se ha descrito a pesar de iniciar un tratamiento precoz adecuado, más de un tercio de los pacientes con NMOSD presenta mal pronóstico a largo plazo(214) .

En cuanto al tratamiento crónico, la mayoría de los pacientes del grupo NMOSD y del grupo EM se encontraban recibiendo tratamiento a largo plazo en el momento en el que se realizó el estudio, frente a un tercio solo de los pacientes del grupo NOR. Del mismo modo, el número total de tratamientos recibidos a lo largo de la evolución de su enfermedad fue significativamente mayor en el grupo NMOSD frente al grupo NOR, sin encontrar diferencias entre los grupos NMOSD y EM.

Dado el potencial de acumular discapacidad neurológica grave adicional con cada recaída, se recomienda la inmunosupresión a largo plazo una vez que se confirma el diagnóstico de NMOSD (213). La terapia inmunosupresora es el principal método utilizado para prevenir la recurrencia y la discapacidad, siendo la azatioprina y el rituximab los dos fármacos más usados (98).

Al estratificar a los pacientes del grupo NOR en sus dos fenotipos, vimos que de los seis pacientes que recibían tratamiento, 4 eran del grupo CRION y dos del grupo RION. Muchos estudios sugieren que los pacientes con CRION se beneficiarían de una inmunosupresión prolongada para prevenir recaídas (224) . Dado que los anticuerpos anti-MOG se asocian al fenotipo CRION; la determinación precoz de estos anticuerpos

en estos pacientes podría ser clave para decidir una inmunosupresión a largo plazo. Sin embargo, dado que hay pacientes con NO y anticuerpos anti-MOG con curso monofásico, como han visto Lee et al. (203) específicamente aquellos que no mostraron dependencia de esteroides en el inicio de la enfermedad, la seropositividad para estos anticuerpos no implica la necesidad de inmunosupresión crónica en todos los casos.

### **6.2. VARIABLES PARACLÍNICAS: LABORATORIO Y HALLAZGOS EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA**

Se detectaron anticuerpos anti-MOG en cinco pacientes, todos ellos del grupo NOR. En cuanto al fenotipo clínico, 4 se clasificó como CRION y solo uno como RION.

En la última década, muchos estudios han demostrado la presencia de anticuerpos anti-MOG en el suero de pacientes adultos con síndromes desmielinizantes adquiridos del sistema nervioso central (124,128,140,141). La neuritis óptica es el fenotipo que más frecuentemente se asocia a estos anticuerpos (124,127,128,140,141,159,164), y estudios recientes además sugieren que se asocian específicamente con el fenotipo CRION (127,133,144,145,158,164,200). Sin embargo, el espectro clínico de IgG MOG es más amplio, y se han descrito asociaciones con mielitis longitudinalmente extensas, encefalomielitis aguda diseminada (ADEM), encefalitis y síndrome del tronco encefálico (124,127,128,140,141,143,164). A diferencia de la edad pediátrica(131) rara vez se detectan en el suero de pacientes adultos con EM pero se han encontrado en un pequeño subgrupo de pacientes adultos con EM que presentan características atípicas como NO grave, mielitis grave y extensa o afectación del tronco encefálico. En nuestra serie, todos los pacientes del grupo EM y del grupo NMOSD resultaron negativo para IgG MOG.

Varios estudios recientes han sugerido que los anticuerpos anti-MOG están específicamente asociados con el perfil CRION, concretamente han demostrado una asociación de estos anticuerpos a la NO bilateral, con un fenotipo característico consistente en un curso recurrente en la mayoría, con carácter corticodependiente, y con buen pronóstico visual si se instaura un tratamiento precoz (136,144,145,158,200).

Los resultados de nuestro trabajo confirman estas observaciones, la dependencia de esteroideos y el fenotipo CRION se asocian a IgG MOG. De los 5 pacientes con Ac anti-MOG, 4 se clasifican como CRION, con una respuesta temprana al corticosteroides y los cuatro tienen al menos un episodio de afectación bilateral simultánea. La duración de la enfermedad de nuestros pacientes es larga, similar al seguimiento de la cohorte alemana de Jarius (127) (80.4 meses nuestra cohorte y 75 meses la cohorte alemana) y todas las recaídas se limitan a los nervios ópticos en todos los pacientes.

En un artículo reciente, Lee y colaboradores (203) investigaron la presencia de Ac anti-MOG en pacientes que cumplen con los criterios diagnósticos de CRION propuestos por Petzold (157). De 26 pacientes con neuritis óptica recurrente, 12 cumplen con los criterios de diagnósticos y 11 tienen anticuerpos anti-MOG. En el trabajo de Lee, los pacientes con fenotipo RION no fueron positivos para IgG MOG, como sucede en nuestro grupo de NOR pacientes seronegativos, entre los que solo 1 paciente de 11 fue positivo.

De la misma manera, solo se detectaron anticuerpos anti-AQP4 en el grupo NMOSD, mientras que todos los pacientes del grupo NOR y EM resultaron ser negativos. De los ocho pacientes con anticuerpos anti-AQP4 solo tres tuvieron antecedentes de NO. De los cinco pacientes restantes, 4 presentaron mielitis longitudinalmente extensas y una encefalitis de tronco. No hubo diferencias significativas respecto a los pacientes con NO seronegativos del grupo NMOSD, pero la presencia de AQP4 IgG implicó el peor pronóstico visual, tanto tras el episodio agudo como en la última valoración. Estos hallazgos concuerdan con lo publicado en la literatura (98). Aproximadamente en un 25% de los pacientes con NO recurrente o simultánea bilateral se detectan anticuerpos anti-Aquaporina-4, y su presencia se asocia a un alto riesgo de recurrencia (5). Los tres pacientes de nuestro estudio con NO y anticuerpos anti-AQP4 presentaron recurrencias. En un estudio con 34 pacientes con dos o más episodios de NO y sin diagnóstico de EM o NMO (110), el 25% fueron positivos; y al compararlos con los seronegativos se vio que los primeros presentaban mayor déficit visual, tanto al nadir como residual.

La presencia de bandas oligoclonales IgG en LCR se asoció significativamente al grupo EM. Se detectaron solo en dos pacientes del grupo NOR, uno con fenotipo CRION y otro con fenotipo RION, y en dos pacientes del grupo NMOSD, uno con antecedentes

de NO y otro sin. La presencia de bandas oligoclonales en LCR implica un aumento de riesgo para el desarrollo de EM en pacientes síndrome clínico aislado (SCA) independientemente de otros factores (55). Constituye el segundo marcador diagnóstico para la EM más potente tras los hallazgos en la RM. Las BOC IgG en LCR son inusuales en el espectro de enfermedades de NMO, solo se detectan en el 10-30 % de los casos (98). En los pacientes con NOR son todavía menos frecuentes, solo se detectan en el 6-17% (136).

En lo que respecta a la pleocitosis en LCR, solo cuatro pacientes de nuestro trabajo la presentaron, y los cuatro son del grupo NMOSD con Ac anti-AQP4 positivos. Este resultado está de acuerdo con lo publicado en la literatura. En la NMOSD es común la pleocitosis de entre 50 y 1000 leucocitos por  $\mu\text{L}$ , con predominio de polimorfonucleares, lo que contrasta con los hallazgos en la EM, donde el LCR suele ser normal o mostrar pleocitosis linfocítica leve (menor de 25 leucocitos por  $\mu\text{L}$ ) (97).

Los hallazgos en la RM se clasificaron según se cumplieran criterios de Paty para EM, lesiones típicas de NMO, lesiones inespecíficas o afectación del nervio óptico, mediante hiperintensidad y realce con gadolinio en la fase aguda y atrofia en la fase crónica.

En todos los pacientes del grupo EM se cumplieron criterios de Paty en la última RM, sin embargo, tras el primer brote en dos pacientes no se cumplieron estos criterios. En uno no había lesiones en la RM y en otro se encontraron dos lesiones inespecíficas. La RM craneal no es necesaria para el diagnóstico de NO, sin embargo su realización resulta indispensable porque es el mejor predictor de riesgo de conversión a EM tras un episodio de NO aislada (26). En un estudio Sueco (54), se estudiaron las características paraclínicas de la NO aislada, y el riesgo de EM clínicamente definida (EMCD), que fue del 43.5% en un periodo de seguimiento de 2.1 años en los pacientes con RM basal anormal (definida por la presencia de al menos 3 lesiones) frente al 6% en el grupo con la RM basal normal.

En los pacientes del grupo NMO, los hallazgos fueron más variables. En tres de los pacientes del grupo NMO tras la NO aguda no se detectaron lesiones en la RM, mientras que en el resto o bien se encontraron lesiones típicas de NMO o bien alteraciones inespecíficas. A pesar de que los criterios iniciales de NMO exigían una

RM cerebral sin lesiones, estudios posteriores han confirmado la presencia de lesiones en más del 60% de los pacientes (107). Concretamente se han descrito unas lesiones típicas, distintivas de NMO, sobre todo las lesiones a lo largo del epéndimo, especialmente alrededor del III y IV ventrículos (hipotálamo y área postrema) y el acueducto de Silvio. La RM orbitaria en estos pacientes suele mostrar hiperintensidad del NO moderada-severa y edema y captación de gadolinio (32). Sin embargo, en nuestra serie solo en un paciente del grupo NMOSD se observó realce del nervio óptico con gadolinio en la fase aguda frente a cinco pacientes del grupo NOR, todos ellos pertenecientes al grupo CRION. Ningún paciente del grupo RION presentó captación del NO en la fase aguda.

En nuestro estudio, no encontramos lesiones cerebrales en ningún paciente con IgG MOG positivo, como se describió originalmente Kidd (154). De acuerdo con estudios previos (144,202), observamos realce con gadolinio en el nervio óptico en la fase aguda en el 80% de pacientes con IgG MOG, el único paciente que no presentó este hallazgo fue el que tenía fenotipo RION. Tras el tratamiento con esteroides, la captación de gadolinio desapareció y en dos de los pacientes en la última RM se observó atrofia del NO. En el grupo de 8 pacientes de Chalmoukou et al. (144), con NOR y IgG MOG positivos, la RM cerebral fue normal en todos, y dos pacientes mostraron realce con gadolinio del nervio óptico en la fase aguda. Nakajima et al. (200) observaron hiperintensidad del NO en T2 en la fase aguda en 7/8 pacientes con NOR y IgG MOG positivos, mientras que en la RM cerebral, encontraron hiperintensidades inespecíficas en el 25% de los pacientes solo. En el paper reciente de Costa et al. (202), solo se encontraron alteraciones en un cuarto de los pacientes con NOR y Ac anti-MOG..

En nuestro estudio se encontró una mayor proporción de hallazgos normales orbitarios en la RM en comparación con estudios previos(133,215). Esto podría explicarse por el mayor tiempo transcurrido hasta la realización y evaluación de la RM en nuestro estudio en comparación con el de cuatro semanas en el estudio de Ramanathan et al. El retraso de tiempo en la realización de la RM podría haber favorecido que la lesión desapareciera.

Tras el primer episodio de NO, además de una RM cerebral, se realizó una RM medular a todos los pacientes. En tres cuartas partes de los pacientes del grupo NMOSD se

detectó una mielitis, que fue simultánea clínicamente únicamente en uno de los cuatro pacientes. En dos de los seis pacientes, se resolvió la lesión en la última RM.

El rendimiento de la RM medular es bajo en pacientes no seleccionados. Se han demostrado anormalidades en la RM medular solo en un 4% de pacientes con NO y RM cráneo normal (34), aunque es de suma importancia en el diagnóstico de la EM y la NMOSD (2). Entre un 67 y un 97% de los pacientes con NMOSD presentan lesiones medulares extensas de inicio o durante el seguimiento. La presencia de una lesión medular que se extiende sobre tres o más segmentos vertebrales es el indicador más específico de la NMO (95). Estas características difieren de las presentadas por las mielitis en la EM, que acostumbran a ser cortas, asimétricas y posteriores. En los pacientes con EM, la RM medular solo mostró una mielitis transversa corta asintomática en un paciente, mientras que en último seguimiento más de la mitad de los pacientes presentaban lesiones medulares cortas en la RM. El comportamiento evolutivo de las lesiones medulares en la NMOSD es variable desde la resolución completa o prácticamente completa hasta diferentes grados de remisión parcial o atrofia medular (98). En nuestra serie, dos pacientes mostraron una resolución completa de la lesión medular en el último control radiológico.

Por tanto, en nuestro trabajo la seropositividad para MOG IgG se ha asociado al fenotipo CRION, con naturaleza esteroidea dependiente y a la afectación bilateral simultánea. La presencia de bandas oligoclonales implica mayor riesgo de EM. Solo se ha detectado pleocitosis en LCR tras el episodio inicial en el grupo NMOSD. En cuanto los hallazgos en la RM; la presencia de lesiones se asocia a mayor riesgo de EM. La captación de gadolinio en el nervio óptico en la fase aguda se asoció a la presencia de anticuerpos anti-MOG.

### **6.3. VARIABLES VOLÚMETRICAS**

La medición de la atrofia cerebral se realizó con técnicas de segmentación de volumen. A través del software Neuroquant® se calculó automáticamente la fracción de parénquima cerebral (BPF), volumen cerebral total, volumen corteza cerebral y volumen talámico. Este software aporta información normalizada, referida a una

población ajustada por edad y sexo, lo que permite su certificación para su uso clínico. La fracción de parénquima cerebral (BPF) es la medida de atrofia cerebral más comúnmente de usada en las técnicas de segmentación de volumetría (85). La BPF se define como el ratio entre el volumen del parénquima cerebral y volumen cerebral total, lo que implica la normalización del volumen del parénquima cerebral al tamaño del cerebro y reduce la variabilidad interindividual causada por el tamaño del cerebro.

En este estudio, solo se ha alcanzado significación entre grupos para la fracción de parénquima cerebral. En las mediciones volumétricas se observó un comportamiento distinto al perfil clínico descrito de los grupos diagnósticos. El grupo EM, que era el grupo de mejor pronóstico visual, es el que presenta mayor grado de atrofia cerebral, junto con el grupo CRION. Mientras que se ha observado menor grado de atrofia cerebral de forma significativa en el grupo NMOSD, que era el grupo de peor pronóstico visual, y en el grupo RION. Teniendo en cuenta el seroestatus, tanto la seropositividad para anticuerpos anti-AQP4 como para anticuerpos anti-MOG implica mayor atrofia cerebral; aunque es mayor para los pacientes con IgG MOG positivos.

La volumetría cerebral es la técnica de RM que se ha mostrado más robusta y factible para medir el componente neurodegenerativo de la EM en estudios clínicos (76). La presencia de atrofia cerebral es indicativa de la condición patológica circundante responsable del daño generalizado del SNC y se usa como un marcador subrogado de neurodegeneración (85). Se ha descrito que la tasa anual de disminución del volumen cerebral es aproximadamente del 0,5-1,3% en pacientes con EM, superior a la registrada en adultos jóvenes (18-50 años), en los que oscila entre 0,1 y 0,3% (80,81).

Se ha demostrado la presencia de atrofia cerebral desde fase precoces de la EM 2/9/20 21:59:00. Así, Pérez-Miralles et al., (77) mostraron cómo durante los primeros 9 meses tras un síndrome neurológico aislado se produce una disminución significativa del volumen cerebral en los pacientes que presentaron un segundo episodio clínico y que, por tanto, convirtieron a EM clínicamente definida (EMCD), frente a aquellos pacientes que no presentaron el segundo episodio tras un seguimiento de varios años. En nuestro estudio el análisis volumétrico no está hecho en fases precoces de la enfermedad, todos los pacientes que se incluyen en el grupo EM ya han tenido al menos dos brotes, con un tiempo medio desde la primera NO hasta la volumetría similar al grupo NMOSD y con

peores resultados, y superior al grupo NOR pero con resultados similares. Si bien no hubo diferencias significativas en el tiempo hasta la realización de la RM desde el primer brote entre grupos; y el cálculo de las diferencias entre los grupos de las mediciones volumétricas se realizó después de ajustar por edad, sexo y tiempo de evolución desde la primera neuritis óptica con la prueba ANOVA multifactorial (todas  $p > 0.05$ ).

En cuanto a la atrofia en los trastornos del espectro NMO, varios estudios han investigado cambios volumétricos de sustancia blanca y sustancia gris en comparación con controles sanos (115–118). En el estudio de Liu et al., se analizaron los diferentes patrones de atrofia cerebral en pacientes con EM y NMO (119). La atrofia cerebral, fue mayor en pacientes con EM de forma significativa, tanto a nivel global con menor BPF que los pacientes con NMO, y también a nivel regional, especialmente para la sustancia gris (120). En los pacientes con NMO la atrofia cerebral se produjo principalmente en la sustancia blanca (115).

En nuestro trabajo, en el grupo NMOSD se observó una correlación significativa únicamente entre el volumen talámico y la discapacidad a largo plazo, siendo esta correlación negativa, a menor volumen talámico, mayor puntuación en la EDSS más reciente, es decir mayor discapacidad (Spearman=-0,519,  $p=0,041$ ). En un estudio pequeño se identificó atrofia talámica y prefrontal focal en pacientes con NMO, que fue menos grave que en pacientes con EM, pero el volumen cerebral no se correlacionó con la puntuación en la escala EDSS ni con el tiempo de evolución en 30 pacientes con NMO(117).

Para el grupo EM, si se observó una correlación una correlación fuerte e inversa entre las variables volumétricas y la discapacidad a largo plazo. Los pacientes con mayor atrofia cerebral tenían mayor discapacidad; a mayor puntuación en la escala EDSS, menor BPF (-0,623,  $p=0,002$ ), menor volumen de sustancia gris cortical total (-0,587,  $p=0,004$ ) y menor volumen talámico (-0,697,  $p=0,000$ ). En la EM, la atrofia cerebral se correlaciona con la discapacidad irreversible (78), y es un buen predictor del grado de discapacidad a medio plazo (79,80).

Los datos de los estudios sugieren la presencia atrofia tanto difusa de SB como focal de SG en pacientes con trastorno del espectro NMO, incluso en aquellos pacientes sin

lesiones cerebrales. aunque con una distribución anatómica distinta a la de los pacientes con EM, y sin correlación con la discapacidad (118). Actualmente a pesar de que técnicamente es factible, las mediciones de atrofia no se han convertido en parte de la práctica clínica para pacientes NMO.

A diferencia de lo que sucede en la EM (126), dos estudios recientes no encontraron correlación en pacientes con NMOSD entre el adelgazamiento de la sustancia gris cortical y la discapacidad clínica(120,121). En la EM la discapacidad se correlaciona con la patología neurodegenerativa invisible con técnicas de RM convencionales y presente desde fases precoces de la enfermedad. En pacientes con trastornos del espectro NMO, no hay fase progresiva y la discapacidad se correlaciona con la severidad de los brotes.

El único trabajo que ha estudiado el impacto del fenotipo CRION en el cerebro fue publicado por Colpak et al. (162), quienes estudiaron los cambios en la sustancia blanca aparentemente normal (SBAN) en una cohorte de seis pacientes con CRION, usando estudios de tensor de difusión (DTI). Demostraron que se producen cambios en la SBAN, y por tanto efectos generalizados en el cerebro, en áreas que implican no solo el tracto visual como se esperaba debido a la degeneración walleriana, sino también el cerebelo, el pedúnculo cerebeloso superior derecho, el cuerpo y el esplenio del cuerpo calloso, el tálamo izquierdo, el cíngulo posterior y el posterior bilateral de los tractos fronto-occipitales inferiores y los fascículos longitudinales inferiores. Curiosamente, el principal hallazgo de este estudio tanto en las vías ópticas como en el quiasma óptico fue un aumento de la fracción de anisotropía (FA) y disminución de la difusividad radial (RD), que es lo contrario de lo que ocurre en las lesiones desmielinizantes. Sin embargo, otras áreas de la sustancia blanca exhibieron cambios sugestivos de inflamación o desmielinización (disminución de la FA y aumento de la RD). Por lo tanto, estos autores concluyeron que en los cerebros de estos pacientes, parecía producirse una combinación de procesos patológicos, apoyando la hipótesis de que CRION es un trastorno independiente de la EM o los trastornos del espectro NMO(162).

Por ello, basándonos en este trabajo, parte la hipótesis de este estudio, de que el fenotipo CRION puede involucrar más que el nervio óptico; y por ello hemos

comparamos el grado de atrofia cerebral entre pacientes con CRION (la mayoría de los cuales eran seropositivos para IgG MOG), aquellos con RION (solo uno con IgG MOG) y pacientes con EM y antecedentes de neuritis óptica, y pacientes con NO con trastornos del espectro NMO, en un intento de identificar biomarcadores CRION.

Hemos encontrado que la fracción de parénquima cerebral ha sido significativamente peor en los pacientes con CRION que con RION, y que con NMOSD. Lo mismo ha pasado para los pacientes con EM. El grupo con mayor atrofia cerebral, menor porcentaje de BPF, fue el grupo NOR con anticuerpos anti-MOG (la mayoría con fenotipo CRION), seguido del grupo EM, y en tercer lugar del grupo NMO seropositivo (70,3%, 71,24% y 72,2% respectivamente).

Curiosamente, en el grupo NOR la atrofia cerebral se correlacionó con una mayor severidad del primer episodio NO. Se observó una correlación inversa y fuerte entre la BPF y grado de discapacidad tras el primer episodio de NO y moderada directa entre la BPF y la AV inicial tras el primer episodio.

De forma que este trabajo, sugiere por primera vez, que la atrofia cerebral está relacionada con el fenotipo CRION. Los datos de este estudio reflejan que el nervio óptico es la diana patogénica principal en estos pacientes, pero no el único objetivo. Hasta la fecha no hay biomarcadores que faciliten el diagnóstico diferencial entre los fenotipos CRION y RION. De forma que la atrofia cerebral encontrada en los pacientes con CRION, junto con los anticuerpos anti-MOG podrían ser potenciales biomarcadores de estos pacientes; y facilitarían la distinción de ambas entidades.

Por el momento, se desconoce el origen de la atrofia cerebral en pacientes con CRION. La degeneración walleriana retrógrada del tracto óptico y los lóbulos occipitales como consecuencia del daño retiniano podría explicar cierto grado de atrofia cerebral, pero los efectos generalizados de otras regiones del SNC, como lo demuestran Colpak et al.(162), sugieren un efecto más profundo. en pacientes con CRION, y los mecanismos patogénicos que conducen a esta atrofia son desconocidos.

### 6.4. VARIABLES TOMOGRÁFICAS

La OCT se ha convertido en un método no invasivo ampliamente utilizado para estudiar el proceso de neurodegeneración retiniana en las últimas dos décadas. Cualquier patología que produzca un daño en el nervio óptico producirá daño en los axones que lo conforman y, en consecuencia, una disminución en el grosor de la capa de las fibras nerviosas de la retina peripapilar (CNFRp). Por tanto, un episodio de neuritis óptica, producirá una alteración en la RNFL detectable por la OCT (174).

En esta nuestra primera comparativa en la que el objeto del estudio eran los pacientes en conjunto por grupos diagnósticos se obtuvieron los espesores más bajos en los ojos de los pacientes del grupo NOR; como era de esperar puesto que todos los pacientes habían sufrido al menos algún episodio de NO. En segundo lugar, se encontraban los pacientes con trastornos del espectro NMO, que a pesar de tener un mayor espesor medio de la CNFRp y volumen macular, no mostraban diferencias significativas con el grupo NOR. Finalmente los pacientes del grupo EM fueron los que tuvieron significativamente mayor espesor frente a los otros dos grupos.

En la segunda comparativa, incluyendo solo pacientes con antecedentes de NO y agrupando solo los ojos con antecedentes de neuritis óptica en los tres grupos diagnósticos; se obtuvieron los valores del espesor macular y de la CNFR global y por cuadrantes más bajos en los ojos con antecedentes de NO de los pacientes del grupo NMOSD seguidos de los ojos del grupo NOR, y de nuevo el grupo mejor de pronóstico es el grupo EM. En esta segunda comparativa la significación se alcanza entre los ojos del grupo de pacientes con trastornos del espectro NMO y los otros dos grupos; y no se detectan diferencias entre el grupo EM y NOR.

Analizamos si había diferencias significativas entre los ojos con antecedentes de NO según el número de episodios NO (0, 1, 2 y  $\geq 3$ ) con el objetivo de valorar si las diferencias observadas en el espesor de la CNFRp fueron un efecto del número de NO y no pareció tener efecto. Los ojos del grupo NMOSD estaban más gravemente afectados que los otros dos grupos independientemente del número de NO. Tal y como sucede en el trabajo de Bichueti et al., donde tampoco encuentran que las diferencias observadas en el espesor de la CNFRp sean debido al efecto del número de NO.

Estos datos concuerdan con los mostrados en otros estudios (181,184,185,216) en los que el orden en cuanto a grosor medio de la CNFRp es el mismo: EM> NMOSD=CRION. Se han publicado muchos estudios describiendo una disminución significativa en la media del espesor de la CNFRp y del volumen macular en los ojos de pacientes con EM, con y sin historia de NO (175,177–179). Esta reducción del espesor de la CNFRp y del volumen macular tras la NO se ha demostrado mayor en los NMOSD respecto a la EM (181). En ojos afectados de NO en pacientes con trastornos del espectro NMO se ha demostrado que la CNFRp es significativamente más delgada que en ojos de NO de pacientes con EM (182). El adelgazamiento severo de la CNFRp presumiblemente se debe a una degeneración de los axones de las células ganglionares de la retina. El volumen macular también está significativamente reducido en los ojos con NO en los NMOSD. Del mismo que la agudeza visual, que es gravemente anormal en los ojos con NO de los pacientes con NMOSD comparado con los controles y pacientes EM. Todo ello sugiere como se viene refiriendo en todo el trabajo que la NO es un proceso más destructivo y con mayor potencial de causar discapacidad visual en los NMOSD que en la EM. Además también se ha observado que el primer episodio de NO parece causar mayor adelgazamiento de la CNFRp tanto en pacientes con NMOSD como con EMRR.

Así, la OCT puede ser un complemento útil para diferenciar la NO debida a NMOSD, a EM o aislada. Una diferencia  $> 15\mu\text{m}$  en el espesor de la RNFL entre ambos ojos, es más probable que ocurra en los NMOSD (75%) que en la EM RR (24%), en los primeros tres meses tras la NO (183). Un estudio reciente de Green y Cree mostró una pérdida promedio de CNFRp en la NO asociada a la EM de  $17.6\ \mu\text{m}$  en comparación con una reducción promedio de  $31.1\ \mu\text{m}$  en la NO asociada a los trastornos del espectro NMO (101).

Respecto a la participación por cuadrantes en la reducción del espesor global de la CNFRp, en el grupo NMOSD fueron predominantemente los cuadrantes superior e inferior, mientras que en el grupo EM fue el cuadrante temporal. Otros autores también han descrito la mayor participación de los cuadrantes superior e inferior en pacientes con trastornos del espectro NMO (181,217). Esto puede reflejar una menor preferencia

por axones de pequeño diámetro en estos pacientes, que son más abundantes en el cuadrante temporal y se ven preferentemente afectados en pacientes con EM(171,217). Schneider et al. (218) observaron que tanto el grosor peripapilar de la CNFRp como la proporción del grosor peripapilar nasal a temporal de la CNFRp podrían ser útiles para distinguir la NO de la EM y del NMOS. Sin embargo estos hallazgos deben interpretarse con cautela debido al pequeño tamaño muestral y a la naturaleza exploratoria de los estudios.

El adelgazamiento macular es más grave en ojos con antecedentes de NO en el espectro de enfermedades NMO que en la EM; y esto se encuentra en línea con la peor recuperación visual observada después de NO en NMOSD.

Cuando comparamos a los pacientes dentro de cada grupo diagnóstico en función de los antecedentes de NO; en los pacientes con trastornos del espectro NMO si se detectaron diferencias significativas para los valores tomográficos entre los ojos con antecedentes de NO y los ojos sin antecedentes de NO. Mientras que en los pacientes con EM, no había diferencias significativas entre los ojos con NO y los ojos sin NO. Estos resultados están de acuerdo con otros trabajos publicados en los que se ha demostrado que en los ojos sin historia de NO de pacientes con trastornos del espectro NMO no se consigue demostrar anormalidades significativas. En los trastornos del espectro NMO el daño de la retina parece ser resultado predominantemente de los episodios de NO, lo que difiere de la EM, en la que la OCT puede detectar anormalidades en la retina incluso en pacientes sin historia de NO (183). Para algunos autores, la OCT puede ayudar a diferenciar EM del espectro de NMO estudiando los ojos sin antecedentes de NO (184).

Cuando estratificamos el grupo NOR en sus dos fenotipos CRION; y realizamos una nueva comparativa, los pacientes del grupo CRION mostraron la mayor reducción del espesor de la CNFR, seguidos de los pacientes del grupo NMOSD. Entre los grupos CRION y NMOSD no se detectaron diferencias significativas, y en ambos grupos el espesor significativamente peor que en los grupos EM y RION. Concretamente el grupo RION es el que presenta menor afectación tomográfica.

En ojos de pacientes con CRION también se ha demostrado reducción severa y significativa del espesor de la RNFL respecto a la EM, sin embargo esta reducción no es

diferente a la encontrada en pacientes con trastornos del espectro NMO (4,190,216). Usando SD-OCT se observó que un espesor de 41 micrometros de la CNFR era específico de NO asociada a los NMOSD y al CRION cuando se comparaba con EM (4).

Teniendo en cuenta el seroestatus, la positividad para anticuerpos anti-MOG implicó en nuestro estudio ser un factor de mal pronóstico en este sentido, ya que el grupo IgG MOG positivo presentó la mayor reducción del espesor de la RNFL, seguida del grupo NMOSD. En nuestro estudio la positividad para los anticuerpos anti-AQP4 no se asoció significativamente con una mayor afectación tomográfica, probablemente por el pequeño tamaño muestral de este grupo

Numerosos estudios han demostrado consistentemente que la neuritis óptica asociada a los autoanticuerpos (IgG MOG y IgG AQP4 ) generalmente produce un adelgazamiento de la capa de fibra nerviosa retiniana (RNFL) más grave que en la NO asociada a la EM (217,219). Además al comparar pacientes con neuritis ópticas asociadas a estos autoanticuerpos frente a neuritis ópticas seronegativas, se ha visto una mayor afectación tomográfica en el espesor de la CNFR en los pacientes seropositivos ((190,201,219), pero no se han encontrado significativas según el anticuerpo.

En pacientes con anticuerpos anti-MOG se ha detectado atrofia de la CNFR con la OCT tanto en ojos con NO como sin NO (191). La atrofia se producía en todos los cuadrantes de la CNFR, siendo los cuadrantes temporales fueron los más afectados. La afectación subclínica y el patrón de afectación de la CNFR es similar al que se observa en la EM.

Dos estudios recientes comparan hallazgos de OCT en pacientes con Ac anti-MOG vs pacientes con Ac anti-AQP4 +. Pache y col. (192) analiza 16 pacientes con IgG MOG+, 16 pacientes del espectro de enfermedades NMO con IgG AQP4 +, y 16 controles sanos. El daño en la capa de las fibras nerviosas de la retina fue comparable entre ambos grupos de pacientes seropositivos, sin embargo, mientras que en los pacientes con Ac anti-MOG, el daño parecía estar más motivado por la frecuencia de las neuritis ópticas, en el subgrupo con Ac anti-AQP4 se relacionó más fuertemente con la gravedad de la neuritis óptica. Hallazgos similares también fueron obtenidos por Havla et al. [36] que analizaron 13 pacientes con anticuerpos MOG positivos (cuatro neuritis óptica recurrente, cuatro EM adultos, tres encefalomiелitis recurrente y dos NMOSD),

13 pacientes con EM, 13 controles sanos y 19 pacientes con NMOSD con anticuerpos AQP4. Lo mismo sucede en un estudio de Martínez-Lapiscina et al., en el que se investigó si a través de la OCT se podría distinguir una NO asociada a anticuerpos anti-AQP4 o anticuerpos anti-MOG, y lo compararon con pacientes con NO asociadas a EM (193). Encontraron un adelgazamiento significativamente mayor de la RNFLp en los pacientes con NO asociada Ac anti-AQP4 respecto a los pacientes con NO asociada Ac anti-MOG y a EM. No se encontraron diferencias entre los pacientes con NO asociada a Ac anti-MOG y los pacientes con EM (193).

La función visual se correlaciona bien con el grosor de RNFL en pacientes con EM y con trastornos del espectro NMO, sin embargo la correlación es más débil en estos últimos, probablemente debido a la distinta fisiopatología de ambas entidades (185,186). Outteryck et al., encontraron una correlación significativa entre la EDSS y los valores de OCT tanto para EM como los trastornos del espectro (184).

En nuestro trabajo, en los pacientes del grupo EM se observó una correlación moderada-fuerte y directa entre los parámetros tomográficos y el pronóstico visual. De forma que los pacientes con menor espesor medio de la CNFRp y de los cuadrantes temporal, inferior, nasal y el espesor macular total sin segmentar tenían una peor agudeza visual en la última exploración. En el grupo NMOSD, se observó correlación entre el espesor medio de la CNFRp, los cuadrantes de la CNFRp y el espesor macular total y el espesor de la capa de las células ganglionares con la agudeza visual, tanto en la exploración basal tras la primera como en la exploración más reciente. Finalmente en el grupo NOR, se observó una correlación moderada directa entre el espesor medio de la CNFRp y los valores de AV, tanto en la exploración basal tras la primera NO como en la exploración más reciente. Del mismo modo, se observa una correlación fuerte y en este caso inversa entre el espesor medio de la CNFRp y el grado de discapacidad, medido a través de la EDSS, tanto a nivel basal tras el primer episodio de NO, como en la exploración más reciente.

El adelgazamiento macular es más grave en ojos con antecedentes de NO en el espectro de enfermedades NMO que en la EM; y esto se encuentra en línea con la peor recuperación visual observada después de NO en NMOSD(181).

En los pacientes del grupo EM solo se observó correlación moderada entre los parámetros tomográficos y volumétricos para el grosor central de la capa de las células

ganglionares con el volumen de la SG cortical y con el volumen talámico. Mientras que en el grupo NMOSD no se observó correlación entre los datos de volumetría y los parámetros de OCT.

En grupo NOR si se observó correlación entre los datos de volumetría y los parámetros de OCT. La fracción de parénquima cerebral (BPF) se correlacionó con el espesor medio de la CNFRp y con los espesores del cuadrante temporal y el cuadrante inferior y una correlación con tendencia a la significación con el cuadrante nasal y el cuadrante superior. Las correlaciones descritas no se mantenían al analizar solo a los pacientes del subgrupo CRION, a pesar de ser el grupo con mayor grado de atrofia cerebral y mayor discapacidad, y esto probablemente se deba al tamaño de la muestra de este subgrupo.

Estudios recientes si que han demostrado una buena correlación entre las medidas de CNFR y la atrofia de materia blanca y gris (187) y la fracción parenquimatosa cerebral (188) en pacientes con EM. En pacientes con NMO, Von Glehn et al., observaron un adelgazamiento significativo cortical NMO (1.55 mm) en comparación con controles sanos (1.62 mm,  $p = 0.027$ ) y una correlación positiva entre RNFL y grosor cortical (189). Al igual que sucede en la medición de la atrofia cerebral en pacientes con NO recurrente, no hemos encontrado estudios que estudien la correlación de atrofia cerebral con atrofia del nervio óptico medido por OCT.

### **6.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Es necesario considerar que este estudio está limitado por algunos factores. En primer lugar la muestra no ser lo suficientemente grande como para demostrar diferencias significativas en algunas de las variables estudiadas. Además presenta las limitaciones derivadas del diseño transversal, observacional y retrospectivo del estudio.

Dado que es un estudio descriptivo y no intervencionistas, la RM cerebral no se realizó tras el primer episodio de NO o en el mismo momento de evolución de la enfermedad en todos los pacientes, pero la ausencia de diferencias significativas entre los grupos (sexo, edad y tiempo de evolución de la enfermedad) sugiere que la atrofia cerebral está relacionada con mecanismos patogénicos y no con el tiempo de evolución. De hecho, el grupo CRION, que es el que tiene el mayor grado de atrofia cerebral, también tiene el menor tiempo de evolución hasta que se realizó la resonancia magnética.

Lo mismo sucede para la tomografía de coherencia óptica, que tampoco se ha realizado el mismo momento tras el episodio de NO en todos los pacientes, aunque tampoco se detectaron diferencias significativas entre grupos para el tiempo desde el último episodio.

No se incluyen datos de controles sanos de volumetría, aunque los resultados de Neuroquant® se refieren a una población sana y proporcionan intervalos de confianza o percentiles que nos indican cuándo un volumen cae dentro de lo esperado para una población similar.

Las lesiones de la sustancia blanca pueden enmascarar diferencias en el volumen de la sustancia gris y esto es particularmente importante en pacientes con EM donde la carga lesional es alta. Existen herramientas disponibles para la volumetría cerebral automatizada para corregir el volumen de sustancia gris como el método “lesion filling” de SIENAX® que se aplican comúnmente en la EM, o se realizan automáticamente en programas como FREESURFER®. Neuroquant es un programa comercial que solo funciona con imágenes DICOM. Este envía las imágenes DICOM a un servidor de EEUU donde aplican un FREESURFER® modificado y devuelven los resultados; de forma que no permite el preprocesamiento o la inclusión de máscaras de lesiones, por lo que no corrige este sesgo. Pero aunque este error sistemático puede continuar ocurriendo, es menor que con otros programas de segmentación automática y solo afectaría la sustancia gris / sustancia blanca, pero no a la fracción de parénquima cerebral, BPF, que es el resultado principal de nuestro estudio.

El tratamiento prolongado megadosis de metilprednisolona puede disminuir la tasa de progresión de la atrofia de todo el cerebro (220) , sin embargo el efecto a corto plazo de los bolos de metilprednisolona también puede contribuir a la reducción del volumen cerebral, especialmente en los primeros dos meses (221) . Todos los pacientes con CRION en esta serie tenían naturaleza esteroidea dependiente, pero solo uno recibió tratamiento con corticosteroides en los tres meses previos a la resonancia magnética. La mediana del tiempo desde la última recaída hasta la resonancia magnética en el grupo de pacientes con CRION fue de 17 meses.

### 6.6. FUTURAS INVESTIGACIONES

Los resultados de este trabajo, sobre todo los datos de atrofia cerebral en pacientes con CRION deben ser confirmados en estudios prospectivos y con mayor tamaño muestral.

Realizar mediciones volumétricas de la corteza del lóbulo occipital de cada uno de los grupos diagnósticos, así como compararlo con mediciones in vivo como tomografía de coherencia óptica podría resultar muy interesante.

Sería también interesante incluir en el estudio de estos pacientes otros biomarcadores de como la *chitinasa-3 like-1* o los neurofilamentos.



---

## 7.CONCLUSIONES



### 7. CONCLUSIONES

En esta tesis se han analizado y comparado las características clínicas y paraclínicas de las neuritis ópticas en el contexto de procesos desmielinizantes primarios del SNC; extrayendo las siguientes conclusiones de los resultados expuestos:

1. El perfil clínico de las neuritis ópticas es comparable entre los pacientes con CRION y los pacientes con trastornos del espectro NMO; y entre los pacientes con RION y los pacientes con EM. Los pacientes con CRION y NMOSD presentan episodios de NO más severos, con mayor pérdida de agudeza visual tanto tras el ataque agudo de NO y peor pronóstico visual a largo plazo que los pacientes con RION y EM.
2. El número medio de recaídas por paciente fue significativamente mayor en el grupo NOR, concretamente los pacientes con fenotipo CRION mostraron una frecuencia mayor de recurrencia. Sin embargo en este grupo de pacientes el número de NO no condiciona una peor evolución clínica, mientras que en los pacientes con EM y NMOSD el número de recaídas se correlaciona de forma directa con mayor discapacidad y una peor agudeza visual.
3. La seropositividad para anticuerpos IgG AQP4 implica un peor pronóstico en las variables clínicas analizadas que para Ig G MOG. La seropositividad para IgG MOG implica un primer episodio de NO severo, pero a largo plazo se ha asociado a buen pronóstico.
4. La seropositividad para IgG MOG se ha asociado al fenotipo CRION, con naturaleza esteroidea dependiente, y a la afectación bilateral simultánea.
5. Los ojos con antecedentes de NO de pacientes con trastornos del espectro NMO y de pacientes con CRION, presentan un menor espesor de CNFRp y menor espesor macular que los ojos afectados de NO de pacientes con EM y con RION. El grado de afectación es independiente del número de NO.

6. La positividad para IgG MOG implica mayor adelgazamiento de la CNFR y del espesor macular. En nuestro estudio la positividad para los anticuerpos IgG AQP4 no se asocia significativamente con una mayor afectación tomográfica, probablemente por el pequeño tamaño muestral de este grupo.
7. Existe una correlación directa entre los parámetros tomográficos y la agudeza visual e inversa con la discapacidad mediante la EDSS en todos los grupos diagnósticos, pero es mayor para los pacientes con trastornos del espectro NMO.
8. En las mediciones volumétricas observamos un comportamiento distinto al perfil clínico descrito de los grupos diagnósticos. El grupo EM, que era el grupo de mejor pronóstico visual, es el que presenta mayor grado de atrofia cerebral, junto con el grupo CRION. Ambos grupos presentan significativamente menor BPF. Mientras que se ha observado menor grado de atrofia cerebral de forma significativa en el grupo NMOSD, que era el grupo de peor pronóstico visual, y en el grupo RION. Teniendo en cuenta el seroestatus, tanto la seropositividad para autoanticuerpos (IgG MOG y IgG AQP4) implica mayor atrofia cerebral; aunque es mayor para los pacientes con MOG IgG positivos.
9. En los pacientes con EM existe una correlación entre el grado de atrofia y la discapacidad a largo plazo. En los pacientes con NOR la atrofia cerebral se correlaciona con un primer episodio de NO más severo.
10. En los pacientes con NO recurrentes existe una correlación entre los parámetros tomográficos y volumétricos, los pacientes con mayor atrofia cerebral presentaban menor espesor de la CNFRp medio y peor cuadrantes. Demostrando ser ambos marcadores de daño neuroaxonal. No hemos encontrado correlación entre los parámetros tomográficos y la fracción de parénquima cerebral para los pacientes del grupo EM y del grupo NMOSD.

11. Este trabajo, sugiere por primera vez, que la atrofia cerebral está relacionada con el fenotipo CRION. Hasta la fecha no hay biomarcadores que faciliten el diagnóstico diferencial entre los fenotipos CRION y RION. De forma que la atrofia cerebral encontrada en los pacientes con CRION, junto con los anticuerpos anti-MOG podrían ser potenciales biomarcadores de estos pacientes; y facilitarían la distinción de ambas entidades.



---

## 8.BIBLIOGRAFÍA



## BIBLIOGRAFÍA

1. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* (2006) **354**:1273–1280. doi:10.1056/NEJMcp053247
2. Llarena González, C. “Neuritis óptica y mielitis recurrente.,” in *Enfermedades desmielinizantes con afectación óptica y medular en la EM*. (Madrid: rupo acción médica), 65–96. Available at: <http://www.monografiasesclerosismultiple.com>
3. Bergman O, Andersson T, Zetterberg M. Optic perineuritis: a retrospective case series. *Int Med Case Rep J* (2017) **Volume 10**:181–188. doi:10.2147/IMCRJ.S125972
4. Benoild A, Tilikete C, Collongues N, Arndt C, Vighetto A, Vignal C, de Seze J. Relapsing optic neuritis: a multicentre study of 62 patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* (2014) **20**:848–853. doi:10.1177/1352458513510223
5. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinschenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* (2007) **6**:805–815. doi:10.1016/S1474-4422(07)70216-8
6. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2014 Jan;13(1):83-99.
7. Frohman LP, Guirgis M, Turbin RE, Bielory L. Sarcoidosis of the anterior visual pathway: 24 new cases. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc* (2003) **23**:190–197.
8. Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, Rovaris M, Evanson J, Moseley IF, Scadding JW, Thompson EJ, Chamoun V, Miller DH, et al. Central nervous system sarcoidosis—diagnosis and management. *QJM Mon J Assoc Physicians* (1999) **92**:103–117.
9. Terushkin V, Stern BJ, Judson MA, Hagiwara M, Pramanik B, Sanchez M, Prystowsky S. Neurosarcoidosis: presentations and management. *The Neurologist* (2010) **16**:2–15. doi:10.1097/NRL.0b013e3181c92a72
10. Kidd D. Inflammatory optic neuropathies not associated with multiple sclerosis. In: Kidd DP, Newman NJ, Bioussé V, eds. *Neuro-ophthalmology*. Philadelphia: Butterworth-Heinemann, 2008:153–90. in *Neuro-ophthalmology*
11. Almeida DRP, Chin EK, Niles P, Kardon R, Sohn EH. Unilateral manifestation of autoimmune retinopathy. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol* (2014) **49**:e85-87. doi:10.1016/j.jcjo.2014.04.007
12. Mizener JB, Kimura AE, Adamus G, Thirkill CE, Goeken JA, Kardon RH. Autoimmune retinopathy in the absence of cancer. *Am J Ophthalmol* (1997) **123**:607–618.
13. Weerasinghe D, Lueck C. Mimics and chameleons of optic neuritis. *Pract Neurol* (2016) **16**:96–110. doi:10.1136/practneurol-2015-001254
14. Heckenlively JR, Ferreyra HA. Autoimmune retinopathy: a review and summary. *Semin Immunopathol* (2008) **30**:127–134. doi:10.1007/s00281-008-0114-7
15. Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Pastor X, Gómez M, Conesa A, Lozano-Rubí R, Sánchez-Dalmau B, Alonso A, Villoslada P. Is the incidence of optic

- neuritis rising? Evidence from an epidemiological study in Barcelona (Spain), 2008–2012. *J Neurol* (2014) **261**:759–767. doi:10.1007/s00415-014-7266-2
16. Wakakura M, Ishikawa S, Oono S, Tabuchi A, Kani K, Tazawa Y, Nakao Y, Kiyosawa M, Kawai K, Oohira A. [Incidence of acute idiopathic optic neuritis and its therapy in Japan. Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG)]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* (1995) **99**:93–97.
17. Jin YP, de Pedro-Cuesta J, Söderström M, Stawiarz L, Link H. Incidence of optic neuritis in Stockholm, Sweden 1990-1995: I. Age, sex, birth and ethnic-group related patterns. *J Neurol Sci* (1998) **159**:107–114.
18. Jin Y, de Pedro-Cuesta J, Söderström M, Stawiarz L, Link H. Seasonal patterns in optic neuritis and multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Sci* (2000) **181**:56–64.
19. Atkins EJ, Biousse V, Newman NJ. Optic neuritis. *Semin Neurol* (2007) **27**:211–220. doi:10.1055/s-2007-979683
20. de la Cruz J, Kupersmith MJ. Clinical profile of simultaneous bilateral optic neuritis in adults. *Br J Ophthalmol* (2006) **90**:551–554. doi:10.1136/bjo.2005.085399
21. Wakakura M, Minei-Higa R, Oono S, Matsui Y, Tabuchi A, Kani K, Shikishima K, Kawai K, Nakao Y, Tazawa Y, et al. Baseline features of idiopathic optic neuritis as determined by a multicenter treatment trial in Japan. Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG). *Jpn J Ophthalmol* (1999) **43**:127–132.
22. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, Buckley EG, Corbett JJ, Kupersmith MJ, Miller NR. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* (1992) **326**:581–588. doi:10.1056/NEJM199202273260901
23. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, Brown CH. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* (1993) **329**:1764–1769. doi:10.1056/NEJM199312093292403
24. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, Gal RL, Xing D, Bhatti MT, Brodsky MC, Buckley EG, Chrousos GA, Corbett J, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* (2003) **121**:944–949. doi:10.1001/archophth.121.7.944
25. Optic Neuritis Study Group. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* (2008) **115**:1079-1082.e5. doi:10.1016/j.ophtha.2007.08.004
26. Costello F. Inflammatory optic neuropathies. *Contin Minneap Minn* (2014) **20**:816–837. doi:10.1212/01.CON.0000453316.60013.52
27. Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* (1991) **109**:1673–1678.
28. Beck RW, Cleary PA, Backlund JC. The course of visual recovery after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* (1994) **101**:1771–1778.

29. Beck RW, Gal RL, Bhatti MT, Brodsky MC, Buckley EG, Chrousos GA, Corbett J, Eggenberger E, Goodwin JA, Katz B, et al. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* (2004) **137**:77–83.
30. Beck RW, Kupersmith MJ, Cleary PA, Katz B. Fellow eye abnormalities in acute unilateral optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Ophthalmology* (1993) **100**:691–697; discussion 697-698.
31. Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miszkiet KA, Altmann DR, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Early MRI in optic neuritis: the risk for disability. *Neurology* (2009) **72**:542–550. doi:10.1212/01.wnl.0000341935.41852.82
32. Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, Tantsis EM, Reddel SW, Henderson APD, Vucic S, Gorman MP, Benson LA, Alper G, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* (2016) **22**:470–482. doi:10.1177/1352458515593406
33. Bot JCJ, Barkhof F, Lycklama à Nijeholt G, van Schaardenburg D, Voskuyl AE, Ader HJ, Pijnenburg JAL, Polman CH, Uitdehaag BMJ, Vermeulen EGJ, et al. Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging. *Radiology* (2002) **223**:46–56. doi:10.1148/radiol.2231010707
34. Dalton CM, Brex PA, Miszkiet KA, Fernando K, MacManus DG, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Spinal cord MRI in clinically isolated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2003) **74**:1577–1580.
35. Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espiño M, Sádaba MC, González-Porqué P, Martínez San Millán J, Villar LM. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* (2006) **66**:576–578. doi:10.1212/01.wnl.0000198253.35119.83
36. Brusaferrri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol* (2000) **247**:435–442.
37. Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane Database Syst Rev* (2015)CD001430. doi:10.1002/14651858.CD001430.pub4
38. Morrow SA, Fraser JA, Day C, Bowman D, Rosehart H, Kremenutzky M, Nicolle M. Effect of Treating Acute Optic Neuritis With Bioequivalent Oral vs Intravenous Corticosteroids: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* (2018) **75**:690–696. doi:10.1001/jamaneurol.2018.0024
39. Naumovska M, Sheikh R, Bengtsson B, Malmsjö M, Hammar B. Visual outcome is similar in optic neuritis patients treated with oral and i.v. high-dose methylprednisolone: a retrospective study on 56 patients. *BMC Neurol* (2018) **18**:160. doi:10.1186/s12883-018-1165-6
40. Ramo-Tello C, Grau-López L, Tintoré M, Rovira A, Ramió i Torrenta L, Brieva L, Cano A, Carmona O, Saiz A, Torres F, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* (2014) **20**:717–725. doi:10.1177/1352458513508835

41. Visual function 5 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. The Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* (1997) **115**:1545–1552.
42. Pirko I, Blauwet LA, Blauwet LK, Lesnick TG, Weinschenker BG. The natural history of recurrent optic neuritis. *Arch Neurol* (2004) **61**:1401–1405. doi:10.1001/archneur.61.9.1401
43. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* (2008) **65**:727–732. doi:10.1001/archneur.65.6.727
44. Sellebjerg F, Nielsen HS, Frederiksen JL, Olesen J. A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* (1999) **52**:1479–1484.
45. Du Y, Li J-J, Zhang Y-J, Li K, He J-F. Risk Factors for Idiopathic Optic Neuritis Recurrence. *PLoS ONE* (2014) **9**:e108580. doi:10.1371/journal.pone.0108580
46. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl* (2008) **372**:1502–1517. doi:10.1016/S0140-6736(08)61620-7
47. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* (2012) **11**:157–169. doi:10.1016/S1474-4422(11)70274-5
48. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain J Neurol* (2008) **131**:808–817. doi:10.1093/brain/awm329
49. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* (2005) **4**:281–288. doi:10.1016/S1474-4422(05)70071-5
50. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, Téllez N, Perkal H, Comabella M, Sastre-Garriga J, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* (2008) **70**:1079–1083. doi:10.1212/01.wnl.0000280576.73609.c6
51. Nilsson P, Larsson E-M, Maly-Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wollheim M. Predicting the Outcome of Optic Neuritis: Evaluation of risk factors after 30 years of follow-up. *J Neurol* (2005) **252**:396–402. doi:10.1007/s00415-005-0655-9
52. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiatori R, Bianchi L, Topping J, Bestwick JP, Meier U-C, Marta M, Dalla Costa G, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* (2015) **21**:1013–1024. doi:10.1177/1352458514568827
53. Rizzo JF, Lessell S. Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: a long-term prospective study. *Neurology* (1988) **38**:185–190.
54. Söderström M, Ya-Ping J, Hillert J, Link H. Optic neuritis: prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF, and HLA findings. *Neurology* (1998) **50**:708–714.
55. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, Auger C, Castillo M, Río J, Castelló J, Vidal-Jordana A, Galán I, Nos C, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain* (2018) **141**:1075–1084. doi:10.1093/brain/awy006

56. Olesen MN, Soelberg K, Debrabant B, Nilsson AC, Lillevang ST, Grauslund J, Brandslund I, Madsen JS, Paul F, Smith TJ, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for predicting development of multiple sclerosis in acute optic neuritis: a population-based prospective cohort study. *J Neuroinflammation* (2019) **16**:59. doi:10.1186/s12974-019-1440-5
57. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, Comabella M, Nos C, Arévalo MJ, Negrotto L, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* (2015) **138**:1863–1874. doi:10.1093/brain/awv105
58. Ghezzi A, Martinelli V, Torri V, Zaffaroni M, Rodegher M, Comi G, Zibetti A, Canal N. Long-term follow-up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical tests. *J Neurol* (1999) **246**:770–775.
59. Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* (2002) **346**:158–164. doi:10.1056/NEJMoa011341
60. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Pelayo R, Comabella M, Montalban X. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* (2005) **57**:210–215. doi:10.1002/ana.20363
61. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* (2000) **343**:898–904. doi:10.1056/NEJM200009283431301
62. Beck RW, Chandler DL, Cole SR, Simon JH, Jacobs LD, Kinkel RP, Selhorst JB, Rose JW, Cooper JA, Rice G, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol* (2002) **51**:481–490.
63. CHAMPIONS Study Group. IM interferon -1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* (2006) **66**:678–684. doi:10.1212/01.wnl.0000200778.65597.ae
64. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H-P, Seeltrayers P, Sørensen PS, Rovaris M, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *The Lancet* (2001) **357**:1576–1582. doi:10.1016/S0140-6736(00)04725-5
65. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* (2006) **67**:1242–1249. doi:10.1212/01.wnl.0000237641.33768.8d
66. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* (1983) **33**:1444–1452.
67. Martínez Yélamos S., Bau Vila L., Matas Martín E. “Escalas de discapacidad,” in *Escalas de evaluación clínica en la esclerosis múltiple*. (Madrid: AMBOS marketing services), 7–34. Available at: <http://www.monografiasesclerosismultiple.com>
68. Rovira À. “Rovira À. La resonancia magnética en el diagnóstico y seguimiento

- de la esclerosis múltiple. En Rovira A., Oleaga L., Tintoré M. La resonancia magnética en la esclerosis múltiple. Monografías en esclerosis múltiple 2008. Monografía V. Madrid: grupo acción médica,2008, p.7-34.,” in
69. Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G, White RT, Salberg LM. The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* (1989) **10**:303–305.
70. Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, Thompson AJ, MacManus DG, Compston DA, McDonald WI, Miller DH. Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. *Brain J Neurol* (1996) **119** ( Pt 3):709–714.
71. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, Lechner H. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* (1988) **38**:1822–1825.
72. Paty DW. Trial measures in multiple sclerosis: the use of magnetic resonance imaging in the evaluation of clinical trials. *Neurology* (1988) **38**:82–83.
73. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Adèr HJ, Losseff N, Valk J. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain J Neurol* (1997) **120** ( Pt 11):2059–2069.
74. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, Borrás C, Grivé E, Capellades J, Montalban X. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* (2000) **21**:702–706.
75. Fernández O. *Fernández O., Fernández V., Guerrero M.. Esclerosis Múltiple. Fundación Española de Esclerosis Múltiple. 2ª edición. Málaga, 2005. Mc Graw Hill-Interamericana.* (2005).
76. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, Mattle HP, O’Riordan J, Oreja-Guevara C, Sellebjerg F, Stankoff B, Walczak A, Wiendl H, et al. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs* (2014) **28**:147–156. doi:10.1007/s40263-014-0140-z
77. Pérez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Arrambide G, Nos C, Perkal H, Río J, Edo MC, Horga A, Castilló J, et al. Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* (2013) **19**:1878–1886. doi:10.1177/1352458513488231
78. Radue E-W, Barkhof F, Kappos L, Sprenger T, Haring DA, de Vera A, von Rosenstiel P, Bright JR, Francis G, Cohen JA. Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Neurology* (2015) **84**:784–793. doi:10.1212/WNL.0000000000001281
79. Perez-Miralles FC. El papel de la atrofia cerebral en la progresión de la esclerosis múltiple. (2017) **8**:12–20.
80. Rovira A.,Rio J. “Rovira A.,Rio J. Factores de Neuroimagen. En Urbaneja P., Muñoz D., Rovira A.,Rio J., Casanova, B. Factores pronósticos en la EM. Monografías en esclerosis múltiple. Monografía XX. Madrid: Madrid: AMBOS marketing services,2016, p 25-42,” in
81. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, Bartolozzi ML, Battaglini M, Baldini

- M, Portaccio E, Amato MP, Sormani MP. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2016) **87**:93–99. doi:10.1136/jnnp-2014-309903
82. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani MP, Barkhof F, Korteweg T, Enzinger C, Fazekas F, Calabrese M, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology* (2010) **74**:1868–1876. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e24136
83. Simon JH, Jacobs LD, Champion MK, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, et al. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* (1999) **53**:139–148. doi:10.1212/wnl.53.1.139
84. Vrenken H, Jenkinson M, Horsfield MA, Battaglini M, van Schijndel RA, Rostrup E, Geurts JGG, Fisher E, Zijdenbos A, Ashburner J, et al. Recommendations to improve imaging and analysis of brain lesion load and atrophy in longitudinal studies of multiple sclerosis. *J Neurol* (2013) **260**:2458–2471. doi:10.1007/s00415-012-6762-5
85. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* (1999) **53**:1698–1704. doi:10.1212/wnl.53.8.1698
86. Anderson VM, Fox NC, Miller DH. Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging JMRI* (2006) **23**:605–618. doi:10.1002/jmri.20550
87. Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, Matthews PM. Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *J Comput Assist Tomogr* (2001) **25**:466–475.
88. Urbaneja P., Muñoz D., Rovira À., Rio J., Casanova B. “Pronóstico en la esclerosis múltiple,” in *Monografías en esclerosis múltiple*. (Madrid: AMBOS marketing services). Available at: <http://www.monografiasesclerosismultiple.com>
89. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain J Neurol* (2010) **133**:1914–1929. doi:10.1093/brain/awq118
90. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* (2004) **61**:217–221. doi:10.1001/archneur.61.2.217
91. Coret F, Bosca I, Landete L, Magraner MJ, Navarré A, León JL, Casanova B. Early diffuse demyelinating lesion in the cervical spinal cord predicts a worse prognosis in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* (2010) **16**:935–941. doi:10.1177/1352458510371960
92. Cantó E, Tintoré M, Villar LM, Costa C, Nurtdinov R, Álvarez-Cermeño JC, Arrambide G, Reverter F, Deisenhammer F, Hegen H, et al. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain J Neurol* (2015) **138**:918–931. doi:10.1093/brain/awv017

93. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, Bootello A, Alvarez-Cermeño JC. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology* (2002) **59**:555–559.
94. Villar LM, Picón C, Costa-Frossard L, Alenda R, García-Caldentey J, Espiño M, Muriel A, Álvarez-Cermeño JC. Cerebrospinal fluid immunological biomarkers associated with axonal damage in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* (2015) **22**:1169–1175. doi:10.1111/ene.12579
95. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* (2006) **66**:1485–1489. doi:10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74
96. Lana-Peixoto MA, Callegaro D. The expanded spectrum of neuromyelitis optica: evidences for a new definition. *Arq Neuropsiquiatr* (2012) **70**:807–813.
97. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Blanc F, Ritleng C, Tchikviladzé M, Outteryck O, Vukusic S, Fleury M, et al. Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology* (2010) **74**:736–742. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d31e35
98. Sepúlveda, M. *Sepúlveda M., Höfteberger R., Blanco Y., Saiz A. Neuromielitis y espectro asociado. En Sepúlveda M., Höfteberger R., Blanco Y., Saiz A., Perez-Miralles F.C., Alcalá C., Bosca I., Llarena C. Enfermedades desmielinizantes con afectación óptica y medular en la EM. Monografías en esclerosis múltiple. Monografía XVII. Madrid: grupo acción médica, 2014, p.7-38.* (2014).
99. Papais-Alvarenga RM, Carellos SC, Alvarenga MP, Holander C, Bichara RP, Thuler LCS. Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* (2008) **126**:12–16. doi:10.1001/archophthalmol.2007.26
100. Cabre P, González-Quevedo A, Bonnan M, Saiz A, Olindo S, Graus F, Smadja D, Merle H, Thomas L, Cabrera-Gomez JA. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2009) **80**:1162–1164. doi:10.1136/jnnp.2007.143529
101. Green AJ, Cree B a. C. Distinctive retinal nerve fibre layer and vascular changes in neuromyelitis optica following optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2009) **80**:1002–1005. doi:10.1136/jnnp.2008.166207
102. Piccolo L, Woodhall M, Tackley G, Juryńczyk M, Kong Y, Domingos J, Gore R, Vincent A, Waters P, Leite MI, et al. Isolated new onset “atypical” optic neuritis in the NMO clinic: serum antibodies, prognoses and diagnoses at follow-up. *J Neurol* (2016) **263**:370–379. doi:10.1007/s00415-015-7983-1
103. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* (2008) **70**:2197–2200. doi:10.1212/01.wnl.0000303817.82134.da
104. Lucchinetti CF. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic’s neuromyelitis optica. *Brain* (2002) **125**:1450–1461. doi:10.1093/brain/awf151
105. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet* (2004) **364**:2106–2112.

doi:10.1016/S0140-6736(04)17551-X

106. 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**:473–477. doi:10.1084/jem.20050304
107. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinschenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* (2006) **63**:390–396. doi:10.1001/archneur.63.3.390
108. Huh S-Y, Min J-H, Kim W, Kim S-H, Kim HJ, Kim B-J, Kim BJ, Lee KH. The usefulness of brain MRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* (2014) **20**:695–704. doi:10.1177/1352458513506953
109. Cabrera-Gomez JA, Kister I. Conventional brain MRI in neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* (2012) **19**:812–819. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03565.x
110. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* (2015) **85**:177–189. doi:10.1212/WNL.0000000000001729
111. Kim W, Park MS, Lee SH, Kim S-H, Jung IJ, Takahashi T, Misu T, Fujihara K, Kim HJ. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* (2010) **16**:1229–1236. doi:10.1177/1352458510376640
112. Li Y, Xie P, Lv F, Mu J, Li Q, Yang Q, Hu M, Tang H, Yi J. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in neuromyelitis optica. *Acta Neurol Scand* (2008) **118**:218–225. doi:10.1111/j.1600-0404.2008.01012.x
113. Matsushita T, Isobe N, Piao H, Matsuoka T, Ishizu T, Doi H, Masaki K, Yoshiura T, Yamasaki R, Ohyagi Y, et al. Reappraisal of brain MRI features in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica according to anti-aquaporin-4 antibody status. *J Neurol Sci* (2010) **291**:37–43. doi:10.1016/j.jns.2010.01.009
114. Cassinotto C, Deramond H, Olindo S, Aveillan M, Smadja D, Cabre P. MRI of the spinal cord in neuromyelitis optica and recurrent longitudinal extensive myelitis. *J Neuroradiol J Neuroradiol* (2009) **36**:199–205. doi:10.1016/j.neurad.2008.12.008
115. Blanc F, Noblet V, Jung B, Rousseau F, Renard F, Bourre B, Longato N, Cremel N, Di Bitonto L, Kleitz C, et al. White matter atrophy and cognitive dysfunctions in neuromyelitis optica. *PLoS One* (2012) **7**:e33878. doi:10.1371/journal.pone.0033878
116. Chanson J-B, Lamy J, Rousseau F, Blanc F, Collongues N, Fleury M, Armspach J-P, Kremer S, de Seze J. White matter volume is decreased in the brain of patients with neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* (2013) **20**:361–367. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03867.x
117. Duan Y, Liu Y, Liang P, Jia X, Ye J, Dong H, Li K. White matter atrophy in brain of neuromyelitis optica: a voxel-based morphometry study. *Acta Radiol Stockh Swed 1987* (2014) **55**:589–593. doi:10.1177/0284185113501815
118. Duan Y, Liu Y, Liang P, Jia X, Yu C, Qin W, Sun H, Liao Z, Ye J, Li K. Comparison of grey matter atrophy between patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Eur J Radiol* (2012) **81**:e110-114.

doi:10.1016/j.ejrad.2011.01.065

119. Liu Y, Wang J, Daams M, Weiler F, Hahn HK, Duan Y, Huang J, Ren Z, Ye J, Dong H, et al. Differential patterns of spinal cord and brain atrophy in NMO and MS. *Neurology* (2015) **84**:1465–1472. doi:10.1212/WNL.0000000000001441

120. Liu Y, Xie T, He Y, Duan Y, Huang J, Ren Z, Gong G, Wang J, Ye J, Dong H, et al. Cortical thinning correlates with cognitive change in multiple sclerosis but not in neuromyelitis optica. *Eur Radiol* (2014) **24**:2334–2343. doi:10.1007/s00330-014-3239-1

121. Kim S-H, Kwak K, Hyun J-W, Jeong IH, Jo H-J, Joung A, Kim J-H, Lee SH, Yun S, Joo J, et al. Widespread cortical thinning in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol* (2016) **23**:1165–1173. doi:10.1111/ene.13011

122. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol* (2017) **264**:2003–2009. doi:10.1007/s00415-017-8590-0

123. Gao F, Chai B, Gu C, Wu R, Dong T, Yao Y, Zhang Y. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. *BMC Neurol* (2019) **19**:36. doi:10.1186/s12883-019-1261-2

124. Reindl M, Di Pauli F, Rostásy K, Berger T. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat Rev Neurol* (2013) **9**:455–461. doi:10.1038/nrneurol.2013.118

125. Kim S-M, Woodhall MR, Kim J-S, Kim S-J, Park KS, Vincent A, Lee K-W, Waters P. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* (2015) **2**:e163. doi:10.1212/NXI.0000000000000163

126. in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS), Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, Pache F, Stich O, Beume L-A, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation* (2016) **13**:279. doi:10.1186/s12974-016-0717-1

127. in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS), Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, Pache F, Stich O, Beume L-A, 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. doi:10.1186/s12974-016-0718-0

128. Höftberger R, Sepúlveda M, Armangue T, Blanco Y, Rostásy K, Cobo Calvo A, Olascoaga J, Ramió-Torrentà L, Reindl M, Benito-León J, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease. *Mult Scler J* (2015) **21**:866–874. doi:10.1177/1352458514555785

129. Sepúlveda M, Armangue T, Martínez-Hernández E, Arrambide G, Sola-Valls N, Sabater L, Téllez N, Midaglia L, Ariño H, Peschl P, et al. Clinical spectrum associated with MOG autoimmunity in adults: significance of sharing rodent MOG epitopes. *J*

*Neurol* (2016) **263**:1349–1360. doi:10.1007/s00415-016-8147-7

130. Spadaro M, Gerdes LA, Krumbholz M, Ertl-Wagner B, Thaler FS, Schuh E, Metz I, Blaschek A, Dick A, Brück W, et al. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* (2016) **3**:e257. doi:10.1212/NXI.0000000000000257

131. Reindl M, Jarius S, Rostasy K, Berger T. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: How clinically useful are they? *Curr Opin Neurol* (2017) **30**:295–301. doi:10.1097/WCO.0000000000000446

132. Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev* (2016) **15**:307–324. doi:10.1016/j.autrev.2015.12.004

133. Ramanathan S, Reddel SW, Henderson A, Parratt JDE, Barnett M, Gatt PN, Merheb V, Kumaran R-YA, Pathmanandavel K, Sinmaz N, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* (2014) **1**:e40. doi:10.1212/NXI.0000000000000040

134. Costa BK da, Passos GR dos, Becker J, Sato DK. MOG-IgG associated optic neuritis is not multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* (2017) **75**:687–691. doi:10.1590/0004-282x20170121

135. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernandez A, Tackley G, Hamid S, Sheard A, Reynolds G, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain J Neurol* (2017) **140**:3128–3138. doi:10.1093/brain/awx276

136. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, Nguyen TK, Merheb V, Fung VSC, White OB, Broadley S, Lechner-Scott J, Vucic S, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2018) **89**:127–137. doi:10.1136/jnnp-2017-316880

137. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, Audoin B, Zephir H, Bourre B, Ciron J, Collongues N, Brassat D, Cotton F, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study. *Neurology* (2018) **90**:e1858–e1869. doi:10.1212/WNL.0000000000005560

138. Mader S, Gredler V, Schanda K, Rostasy K, Dujmovic I, Pfaller K, Lutterotti A, Jarius S, Di Pauli F, Kuenz B, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation* (2011) **8**:184. doi:10.1186/1742-2094-8-184

139. Kim S-M, Woodhall MR, Kim J-S, Kim S-J, Park KS, Vincent A, Lee K-W, Waters P. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* (2015) **2**:e163. doi:10.1212/NXI.0000000000000163

140. Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, Küker W, Chandratre S, Vincent A, Palace J. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders With Aquaporin-4 and Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies: A Comparative Study. *JAMA Neurol* (2014) **71**:276. doi:10.1001/jamaneurol.2013.5857

141. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, Nakashima I, Apostolos-Pereira SL, Talim N, Simm RF, et al. Distinction

- between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* (2014) **82**:474–481. doi:10.1212/WNL.000000000000101
142. Cobo-Calvo Á, Sepúlveda M, Bernard-Valnet R, Ruiz A, Brassat D, Martínez-Yélamos S, Saiz A, Marignier R. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in aquaporin 4 antibody seronegative longitudinally extensive transverse myelitis: Clinical and prognostic implications. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* (2016) **22**:312–319. doi:10.1177/1352458515591071
143. Patterson K, Iglesias E, Nasrallah M, González-Álvarez V, Suñol M, Anton J, Saiz A, Lancaster E, Armangue T. Anti-MOG encephalitis mimicking small vessel CNS vasculitis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* (2019) **6**:e538. doi:10.1212/NXI.0000000000000538
144. Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S, Stathopoulos P, Reindl M, Dalakas MC. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* (2015) **2**:e131. doi:10.1212/NXI.0000000000000131
145. Matsuda R, Kezuka T, Umazume A, Okunuki Y, Goto H, Tanaka K. Clinical Profile of Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Seropositive Cases of Optic Neuritis. *Neuro-Ophthalmol* (2015) **39**:213–219. doi:10.3109/01658107.2015.1072726
146. Akaishi T, Nakashima I, Takeshita T, Kaneko K, Mugikura S, Sato DK, Takahashi T, Nakazawa T, Aoki M, Fujihara K. Different etiologies and prognoses of optic neuritis in demyelinating diseases. *J Neuroimmunol* (2016) **299**:152–157. doi:10.1016/j.jneuroim.2016.09.007
147. Zhao G, Chen Q, Huang Y, Li Z, Sun X, Lu P, Yan S, Wang M, Tian G. Clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein seropositive optic neuritis: a cohort study in Shanghai, China. *J Neurol* (2018) **265**:33–40. doi:10.1007/s00415-017-8651-4
148. Michaela C, Vincenza F, Matteo C, Marta P, Giancarlo O. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: Magnetic resonance imaging findings in a case series and a literature review. *Neuroradiol J* (2018) **31**:69–82. doi:10.1177/1971400917698856
149. Cobo-Calvo Á, Ruiz A, D’Indy H, Poulat A-L, Carneiro M, Philippe N, Durand-Dubief F, Deiva K, Vukusic S, Desportes V, et al. MOG antibody-related disorders: common features and uncommon presentations. *J Neurol* (2017) **264**:1945–1955. doi:10.1007/s00415-017-8583-z
150. Waters P, Woodhall M, O’Connor KC, Reindl M, Lang B, Sato DK, Juryńczyk M, Tackley G, Rocha J, Takahashi T, et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* (2015) **2**:e89. doi:10.1212/NXI.0000000000000089
151. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, Franciotta D, Fujihara K, Jacob A, Kim HJ, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation* (2018) **15**:134. doi:10.1186/s12974-018-1144-2
152. Goseki T. Goseki T. Refractory optic neuritis nation survey in Japan. *Rinsho*

- Ganka (in Japanese). 2017;71:1688–90. (2017)
153. Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol* (2019) **266**:1280–1286. doi:10.1007/s00415-018-9122-2
154. Kidd D, Burton B, Plant GT, Graham EM. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain J Neurol* (2003) **126**:276–284.
155. Petzold A, Plant GT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: a systematic review of 122 cases reported. *J Neurol* (2014) **261**:17–26. doi:10.1007/s00415-013-6957-4
156. Petzold A, Pitttock S, Lennon V, Maggiore C, Weinschenker BG, Plant GT. Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2010) **81**:109–111. doi:10.1136/jnnp.2008.146894
157. Petzold A, Plant GT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: a systematic review of 122 cases reported. *J Neurol* (2014) **261**:17–26. doi:10.1007/s00415-013-6957-4
158. Waschbisch A, Atiya M, Schaub C, Derfuss T, Schwab S, Lee DH, Müller M, Linker RA. Aquaporin-4 antibody negative recurrent isolated optic neuritis: Clinical evidence for disease heterogeneity. *J Neurol Sci* (2013) **331**:72–75. doi:10.1016/j.jns.2013.05.012
159. Piccolo L, Woodhall M, Tackley G, Juryńczyk M, Kong Y, Domingos J, Gore R, Vincent A, Waters P, Leite MI, et al. Isolated new onset ‘atypical’ optic neuritis in the NMO clinic: serum antibodies, prognoses and diagnoses at follow-up. *J Neurol* (2016) **263**:370–379. doi:10.1007/s00415-015-7983-1
160. Arzani M, Sahraian MA, Rezaei H, Moghadasi AN. Recurrent isolated optic neuritis: A study on 22 patients. *Iran J Neurol* (2017) **16**:130–135.
161. de Seze J, Arndt C, Jeanjean L, Zephir H, Blanc F, Labauge P, Bouyon M, Ballonzoli L, Fleury M, Vermersch P, et al. Relapsing inflammatory optic neuritis: is it neuromyelitis optica? *Neurology* (2008) **70**:2075–2076. doi:10.1212/01.wnl.0000313375.20123.25
162. Colpak AI, Kurne AT, Oguz KK, Has AC, Dolgun A, Kansu T. White matter involvement beyond the optic nerves in CRION as assessed by diffusion tensor imaging. *Int J Neurosci* (2015) **125**:10–17. doi:10.3109/00207454.2014.896912
163. Petzold A, Wattjes MP, Costello F, Flores-Rivera J, Fraser CL, Fujihara K, Leavitt J, Marignier R, Paul F, Schippling S, et al. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. *Nat Rev Neurol* (2014) **10**:447–458. doi:10.1038/nrneurol.2014.108
164. Sepúlveda M, Armangue T, Martínez-Hernández E, Arrambide G, Sola-Valls N, Sabater L, Téllez N, Midaglia L, Ariño H, Peschl P, et al. Clinical spectrum associated with MOG autoimmunity in adults: significance of sharing rodent MOG epitopes. *J Neurol* (2016) **263**:1349–1360. doi:10.1007/s00415-016-8147-7
165. Huppke P, Rostasy K, Karenfort M, Huppke B, Seidl R, Leiz S, Reindl M, Gärtner J. Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* (2013) **19**:941–946. doi:10.1177/1352458512466317

166. Wong YYM, Hachohen Y, Armangue T, Wassmer E, Verhelst H, Hemingway C, van Pelt ED, Catsman-Berrevoets CE, Hintzen RQ, Deiva K, et al. Paediatric acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis: disease course, treatment response and outcome. *Eur J Neurol* (2018) **25**:782–786. doi:10.1111/ene.13602
167. Frohman E, Costello F, Zivadinov R, Stuve O, Conger A, Winslow H, Trip A, Frohman T, Balcer L. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* (2006) **5**:853–863. doi:10.1016/S1474-4422(06)70573-7
168. Vidal-Jordana Á, Sastre-Garriga J, Montalban X. [Optical coherence tomography in multiple sclerosis]. *Rev Neurol* (2012) **54**:556–563.
169. Sergott RC, Frohman E, Glanzman R, Al-Sabbagh A, OCT in MS Expert Panel. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus. *J Neurol Sci* (2007) **263**:3–14. doi:10.1016/j.jns.2007.05.024
170. Kallenbach K, Frederiksen J. Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol* (2007) **14**:841–849. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01736.x
171. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, Calabresi PA, Polman C. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* (2010) **9**:921–932. doi:10.1016/S1474-4422(10)70168-X
172. Petzold A., Polman C., Schmidt-Erfurth U., Barkhof F.,. *Petzold A., Polman C., Schmidt-Erfurth U., Barkhof F., (2010). The application of optical coherencia tomography to quantificationof neurodegeneration in multiple sclerosis. Volume 1. United Kingdom. Anagram Communications Ltd, Novartis Pharma.* (2010).
173. Vidal Jordana A, Sastre Garriga J, Montalban Gairin X. Tomografía de coherencia óptica en esclerosis múltiple. *Rev Neurol* (2012) **54**:556. doi:10.33588/rn.5409.2011694
174. Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J, Montalban X. Tomografía de coherencia óptica en esclerosis múltiple. (2012) **54**:556–63. doi:10.33588/rn.5409.2011694
175. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, Freedman MS, Zackon DH, Kardon RH. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* (2006) **59**:963–969. doi:10.1002/ana.20851
176. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, Bucci MG, Pierelli F. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1999) **40**:2520–2527.
177. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* (2007) **69**:2085–2092. doi:10.1212/01.wnl.0000294876.49861.dc
178. Albrecht P, Fröhlich R, Hartung H-P, Kieseier BC, Methner A. Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis. *J Neurol* (2007) **254**:1595–1596. doi:10.1007/s00415-007-0538-3
179. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, Baier ML, Frohman EM, Winslow H, Frohman TC, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* (2006) **113**:324–332. doi:10.1016/j.opththa.2005.10.040

180. Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Lincoff N, Baier M, Wong JR, Hussein S, Cox JL, Hojnacki D, Ramanathan M. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* (2008) **268**:12–17. doi:10.1016/j.jns.2007.10.020
181. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Klawiter EC, Shepherd J, Trinkaus K, Song S-K, Cross AH. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology* (2009) **72**:1077–1082. doi:10.1212/01.wnl.0000345042.53843.d5
182. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T, Brandt AU, Pablo LE, Guerrieri S, Gonzalez I, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* (2016) **15**:574–584. doi:10.1016/S1474-4422(16)00068-5
183. Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ, Calabresi PA, Kerr DA. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology* (2009) **73**:302–308. doi:10.1212/WNL.0b013e3181af78b8
184. Outteryck O, Majed B, Defoort-Dhellemmes S, Vermersch P, Zéphir H. A comparative optical coherence tomography study in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *Mult Scler J* (2015) **21**:1781–1793. doi:10.1177/1352458515578888
185. de Seze J, Blanc F, Jeanjean L, Zéphir H, Labauge P, Bouyon M, Ballonzoli L, Castelnovo G, Fleury M, Defoort S, et al. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* (2008) **65**:920–923. doi:10.1001/archneur.65.7.920
186. Merle H, Olindo S, Donnio A, Richer R, Smadja D, Cabre P. Retinal peripapillary nerve fiber layer thickness in neuromyelitis optica. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2008) **49**:4412–4417. doi:10.1167/iovs.08-1815
187. Zimmermann H, Freing A, Kaufhold F, Gaede G, Bohn E, Bock M, Oberwahrenbrock T, Young K-L, Dörr J, Wuerfel JT, et al. Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* (2013) **19**:443–450. doi:10.1177/1352458512457844
188. Dörr J, Wernecke KD, Bock M, Gaede G, Wuerfel JT, Pfueller CF, Bellmann-Strobl J, Freing A, Brandt AU, Friedemann P. Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. *PloS One* (2011) **6**:e18132. doi:10.1371/journal.pone.0018132
189. von Glehn F, Jarius S, Cavalcanti Lira RP, Alves Ferreira MC, von Glehn FHR, Costa E Castro SM, Beltramini GC, Bergo FP, Farias AS, Brandão CO, et al. Structural brain abnormalities are related to retinal nerve fiber layer thinning and disease duration in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* (2014) **20**:1189–1197. doi:10.1177/1352458513519838
190. Deschamps R, Gueguen A, Lecler A, Lecouturier K, Lamirel C, Bensa C, Marignier R, Vignal C, Gout O. Acute idiopathic optic neuritis: not always benign. *Eur J Neurol* (2018) **25**:1378–1383. doi:10.1111/ene.13753

191. Havla J, Kümpfel T, Schinner R, Spadaro M, Schuh E, Meinl E, Hohlfeld R, Outteryck O. Myelin-oligodendrocyte-glycoprotein (MOG) autoantibodies as potential markers of severe optic neuritis and subclinical retinal axonal degeneration. *J Neurol* (2017) **264**:139–151. doi:10.1007/s00415-016-8333-7
192. in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS), Pache F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Schumacher S, Lacheta A, Oertel FC, Bellmann-Strobl J, Jarius S, Wildemann B, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients. *J Neuroinflammation* (2016) **13**:282. doi:10.1186/s12974-016-0720-6
193. Martinez-Lapiscina EH, Sepulveda M, Torres-Torres R, Alba-Arbalat S, Llufrí S, Blanco Y, Guerrero-Zamora AM, Sola-Valls N, Ortiz-Perez S, Villoslada P, et al. Usefulness of optical coherence tomography to distinguish optic neuritis associated with AQP4 or MOG in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ther Adv Neurol Disord* (2016) **9**:436–440. doi:10.1177/1756285616655264
194. Pareto D, Sastre-Garriga J, Alberich M, Auger C, Tintoré M, Montalban X, Rovira À. Brain regional volume estimations with NeuroQuant and FIRST: a study in patients with a clinically isolated syndrome. *Neuroradiology* (2019) **61**:667–674. doi:10.1007/s00234-019-02191-3
195. Wang F, Liu Y, Duan Y, Li K. Brain MRI abnormalities in neuromyelitis optica. *Eur J Radiol* (2011) **80**:445–449. doi:10.1016/j.ejrad.2010.06.024
196. Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. *Biomedicines* (2019) **7**:42. doi:10.3390/biomedicines7020042
197. Abel A, McClelland C, Lee MS. Critical review: Typical and atypical optic neuritis. *Surv Ophthalmol* (2019)S0039625719300414. doi:10.1016/j.survophthal.2019.06.001
198. Chen JJ, Pittock SJ, Flanagan EP, Lennon VA, Bhatti MT. Optic Neuritis In the Era of Biomarkers. *Surv Ophthalmol* (2019)S0039625719302462. doi:10.1016/j.survophthal.2019.08.001
199. Kim S-H, Mealy MA, Levy M, Schmidt F, Ruprecht K, Paul F, Ringelstein M, Aktas O, Hartung H-P, Asgari N, et al. Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* (2018) **91**:e2089–e2099. doi:10.1212/WNL.0000000000006574
200. Nakajima H, Motomura M, Tanaka K, Fujikawa A, Nakata R, Maeda Y, Shima T, Mukaino A, Yoshimura S, Miyazaki T, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in idiopathic optic neuritis. *BMJ Open* (2015) **5**:e007766. doi:10.1136/bmjopen-2015-007766
201. Zhao G, Chen Q, Huang Y, Li Z, Sun X, Lu P, Yan S, Wang M, Tian G. Clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein seropositive optic neuritis: a cohort study in Shanghai, China. *J Neurol* (2018) **265**:33–40. doi:10.1007/s00415-017-8651-4
202. Costa BK da, Passos GRD, Becker J, Sato DK. MOG-IgG associated optic neuritis is not multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* (2017) **75**:687–691. doi:10.1590/0004-282X20170121

203. Lee H-J, Kim B, Waters P, Woodhall M, Irani S, Ahn S, Kim S-J, Kim S-M. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION): a manifestation of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies. *J Neuroinflammation* (2018) **15**:302. doi:10.1186/s12974-018-1335-x
204. Fernández Uría D. “Fernández Uría D. Epidemiología de la esclerosis múltiple. En: Fernández Fernández O (co- ord.). Esclerosis Múltiple. Continua Neurológica. Barcelona: Ars Médica; 2007.” in
205. Boström I, Stawiarz L, Landtblom A-M. Sex ratio of multiple sclerosis in the National Swedish MS Register (SMSreg). *Mult Scler J* (2013) **19**:46–52. doi:10.1177/1352458512446169
206. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* (2012)
207. Papais-Alvarenga RM, Carellos SC, Alvarenga MP, Holander C, Bichara RP, Thuler LCS. Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* (2008) **126**:12–16. doi:10.1001/archophthalmol.2007.26
208. Pereira WL, Reiche EM, Kallaur AP, Kaimen-Maciel DR. Epidemiological, clinical, and immunological characteristics of neuromyelitis optica: A review. *J Neurol Sci* (2015) **355**:7–17.
209. Chen JJ, Flanagan EP, Jitprapaikulsan J, López-Chiriboga A (Sebastian) S, Fryer JP, Leavitt JA, Weinshenker BG, McKeon A, Tillema J-M, Lennon VA, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody–Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues, and Outcome. *Am J Ophthalmol* (2018) **195**:8–15. doi:10.1016/j.ajo.2018.07.020
210. Lotan I, Hellmann MA, Benninger F, Stiebel-Kalish H, Steiner I. Recurrent optic neuritis – Different patterns in multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody disease. *J Neuroimmunol* (2018) **324**:115–118. doi:10.1016/j.jneuroim.2018.09.010
211. Masuda H, Mori M, Uzawa A, Muto M, Uchida T, Ohtani R, Akiba R, Yokouchi H, Yamamoto S, Kuwabara S. Recovery from optic neuritis attack in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *J Neurol Sci* (2016) **367**:375–379. doi:10.1016/j.jns.2016.06.036
212. Srikajon J, Siritho S, Ngamsombat C, Prayoonwiwat N, Chirapapaisan N, Siriraj Neuroimmunology Research Group. Differences in clinical features between optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders and in multiple sclerosis. *Mult Scler J - Exp Transl Clin* (2018) **4**:2055217318791196. doi:10.1177/2055217318791196
213. Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS), Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, Borisow N, Kleiter I, Aktas O, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* (2014) **261**:1–16. doi:10.1007/s00415-013-7169-7
214. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Fergé J-L, Mehdaoui H, Cabre P. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in

- severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2018) **89**:346–351. doi:10.1136/jnnp-2017-316286
215. Akaishi T, Nakashima I, Takeshita T, Mugikura S, Sato DK, Takahashi T, Nishiyama S, Kurosawa K, Misu T, Nakazawa T, et al. Lesion length of optic neuritis impacts visual prognosis in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol* (2016) **293**:28–33. doi:10.1016/j.jneuroim.2016.02.004
216. Bichuetti DB, de Camargo AS, Falcão AB, Gonçalves FF, Tavares IM, de Oliveira EML. The retinal nerve fiber layer of patients with neuromyelitis optica and chronic relapsing optic neuritis is more severely damaged than patients with multiple sclerosis. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc* (2013) **33**:220–224. doi:10.1097/WNO.0b013e31829f39f1
217. Bennett JL, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, Waldman A, Schippling S, Tenenbaum S, Banwell B, Greenberg B, Levy M, et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* (2015) **21**:678–688. doi:10.1177/1352458514567216
218. Schneider E, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Kaufhold F, Kadas EM, Petzold A, Bilger F, Borisow N, Jarius S, Wildemann B, et al. Optical Coherence Tomography Reveals Distinct Patterns of Retinal Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. *PLoS ONE* (2013) **8**:e66151. doi:10.1371/journal.pone.0066151
219. Martinez-Lapiscina EH, Sepulveda M, Torres-Torres R, Alba-Arbalat S, Llufríu S, Blanco Y, Guerrero-Zamora AM, Sola-Valls N, Ortiz-Perez S, Villoslada P, et al. Usefulness of optical coherence tomography to distinguish optic neuritis associated with AQP4 or MOG in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ther Adv Neurol Disord* (2016) **9**:436–440. doi:10.1177/1756285616655264
220. Zivadinov R. Steroids and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* (2005) **233**:73–81. doi:10.1016/j.jns.2005.03.006
221. Rao AB, Richert N, Howard T, Lewis BK, Bash CN, McFarland HF, Frank JA. Methylprednisolone effect on brain volume and enhancing lesions in MS before and during IFN -1b. *Neurology* (2002) **59**:688–694. doi:10.1212/WNL.59.5.688



---

---

## 8. ARTÍCULO PUBLICADO



# Brain Atrophy in Relapsing Optic Neuritis Is Associated With Crion Phenotype

Laura Navarro Cantó<sup>1\*</sup>, Sara Carratalá Boscá<sup>2</sup>, Carmen Alcalá Vicente<sup>3</sup>, Sara Gil-Perotín<sup>2</sup>, Francisco Pérez-Miralles<sup>3</sup>, Jessica Castillo Villalba<sup>2</sup>, Laura Cubas Nuñez<sup>2</sup> and Bonaventura Casanova Estruch<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departament of Neurology, Hospital General Universitario de Elche, Alicante, Spain, <sup>2</sup> Neuroimmunology and Multiple Sclerosis Research Group, Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València, Valencia, Spain, <sup>3</sup> Neuroimmunology Unit, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Bruno Stankoff,  
Sorbonne Universités, France

### Reviewed by:

Ulises Gomez-Pinedo,  
Instituto de Investigación Sanitaria del  
Hospital Clínico San Carlos, Spain  
Benedetta Bodini,  
Sorbonne Universités, France  
Françoise Durand-Dubief,  
Hospices Civils de Lyon, France

### \*Correspondence:

Laura Navarro Cantó  
laura.ncanto@gmail.com

### Specialty section:

This article was submitted to  
Multiple Sclerosis and  
Neuroimmunology,  
a section of the journal  
Frontiers in Neurology

Received: 20 May 2019

Accepted: 15 October 2019

Published: 01 November 2019

### Citation:

Cantó LN, Boscá SC, Vicente CA,  
Gil-Perotín S, Pérez-Miralles F, Villalba  
JC, Nuñez LC and Casanova Estruch  
B (2019) Brain Atrophy in Relapsing  
Optic Neuritis Is Associated With Crion  
Phenotype. *Front. Neurol.* 10:1157.  
doi: 10.3389/fneur.2019.01157

**Background and objective:** Chronic relapsing inflammatory optic neuritis (CRION) is one of the more common phenotypes related to myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies (MOG-Abs). The absence of specific biomarkers makes distinguishing between CRION and relapsing inflammatory ON (RION) difficult. A recent work has suggested a widespread affection of the central nervous system in CRION patients. In order to search for a potential CRION marker we have measured brain atrophy in a cohort of patients, stratified by phenotypes: CRION, RION, multiple sclerosis with a history of optic neuritis (MS-ON), and MOG-Abs status.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted in 31 patients (seven CRION, 11 RION, and 13 MS-ON). All patients were tested for MOG and aquaporin-4 antibodies (AQ4-Abs). Clinical data were collected. Brain atrophy was calculated by measuring the brain parenchyma fraction (BPF) with Neuroquant<sup>®</sup> software.

**Results:** Four of seven CRION patients and one of 11 RION patients were positive for MOG-Abs ( $p = 0.046$ ) and no MS-ON patients tested positive to MOG-Abs. All patients were negative to AQ4-Abs. The BPF was lower in patients with CRION than patients with RION (70.6 vs. 75.3%,  $p = 0.019$ ) and similar to that in MS-ON patients.

**Conclusions:** Brain atrophy in idiopathic inflammatory relapsing ON is present in patients with the CRION phenotype. Data from this study reflect that the optic nerve is a main target involved in these patients but not the only one. Our results should be further investigated in comprehensive and prospective studies.

**Keywords:** anti-MOG antibodies, CRION, optic neuritis, brain atrophy, biomarker

## INTRODUCTION

Optic neuritis (ON) is a common manifestation in demyelinating diseases and the first symptom of MS in 15–20% of patients (1). The anti-aquaporin-4 antibody (AQP4-Ab) has been detected in 25% of patients who present with recurrent or simultaneous bilateral optic neuritis (2), and 3–5% of optic neuritis cases have a recurrent course in the absence of a neurologically or systemically-based disease (2), termed relapsing optic neuritis (RON). Two forms of RON have been described.

Chronic relapsing isolated optic neuritis (CRION), originally described by Kidd, is used to refer to cases with an early response to corticosteroid treatment or a recurrence upon corticosteroid withdrawal or dose reduction (3), whereas RION is a non-progressive relapsing ON without steroid dependence (4–6). Although clinical indicators are helpful and are the main characteristics that distinguish RION from CRION (4–6), these patients are difficult to classify, especially due to the absence of specific biomarkers.

In the last decade, many studies have shown the presence of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies (MOG-Abs) in the serum of adults with acquired demyelinating syndromes of the central nervous system (CNS) (7–10). ON is the most frequent phenotype in MOG-related diseases (MOGd) (7–13), and recent studies have suggested that these antibodies are specifically associated with the CRION profile (11–18). However, the clinical spectrum of MOG-Abs is broader and includes longitudinally extensive transverse myelitis (LETM), acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), and brainstem syndrome, as described by the two longest studies (12, 13) and other studies (7–10). In addition, a recent paper reported two cases of encephalitis associated with MOG-Abs that were misdiagnosed as small-vessel CNS vasculitis due to biopsy results (19). Finally, MOG-Abs are rarely detected in the serum of adult patients with multiple sclerosis (MS) but have been found in a small subgroup of adult MS patients who usually exhibit atypical features, such as severe ON, severe and extensive myelitis, or brainstem involvement (20–22).

The criteria for a RON diagnosis include the absence of abnormalities in conventional MRI sequences. Based on the hypothesis that CRION may involve more than the optic nerve, we compared the degree of cerebral atrophy among patients with CRION (most of whom were seropositive for MOG-Abs), those with RION (only one with MOG-Abs), and patients with MS and a history of optic neuritis (MS-ON) in an attempt to identify CRION biomarkers. The clinical and paraclinical characteristics of these three groups were also compared.

## METHODS

A total of 18 patients with relapsing optic neuritis (RON) were selected from the Neuroimmunology Unit of the University Hospital La Fe. The inclusion criteria were at least two episodes of ON or a simultaneous or rapidly sequential bilateral ON episode, or an episode of ON with early recurrence in the same eye upon removal of corticosteroids. Cases of ON with a non-inflammatory cause, cases associated with a systemic disease, and patients who fulfilled the diagnostic criteria for NMOSD were excluded (24). The patients were classified as having RION when there was an improvement and stability in visual function between relapses and as having CRION when there was steroid dependence and a greater degree of visual affectation disturbance. According to the McDonald 2010 criteria, 13 patients with MS and a history of ON were also included.

This study was cross-sectional, observational, and descriptive. A single face-to-face visit was performed in which the study was explained to the patient. All patients were informed and

spontaneously consented to participate by signing a written agreement research form.

A neurological examination was performed, including an assessment of visual acuity, and blood samples were extracted. All patients were tested for antibodies targeting MOG and AQP-4. In this same visit, we retrospectively reviewed the clinical history of all patients with respect to disease type, recurrence status, visual acuity after the first episode, and treatment and laboratory and neuroimaging data were collected.

We compared the patients in three groups: CRION, RION, and MS-ON.

## Determinations

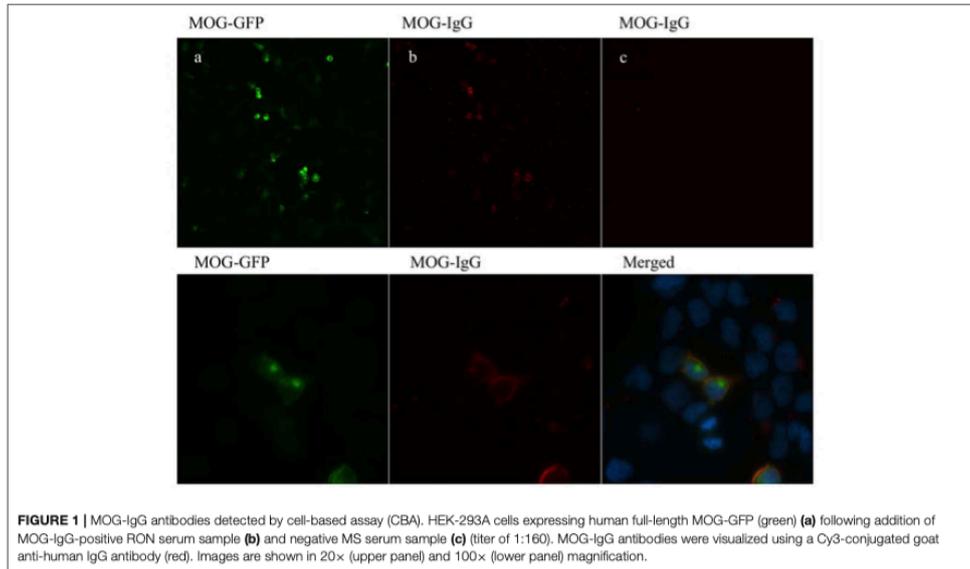
Sera from patients who agreed to donate sera and signed a specific informed consent form were stored at the Biobank of the Medical Research Institute of the Hospital La Fe (IISLaFe). Samples were aliquoted and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until determinations were made following legal and ethical requirements. This study was approved by the Ethic Committee of Investigation (CEIm La Fe).

## AQP4-Ab Detection

Indirect immunofluorescence (IFI) in cells transfected with AQP4 (EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG) was performed according to the manufacturer's protocol. Serum was diluted 1:10 in PBS-Tween.

## MOG-Ab Detection

HEK (Human Embryonic Kidney) cells at a density of 50,000 cells/cm<sup>2</sup> were transfected with an episome (pCEP4, Invitrogen, Waltham, MA, United States) containing a gene construct consisting of a fused full-length human myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) gene (NM\_206809.3) and GFP gene, with the latter in the C-terminal position. Predicted sublocalization (Target P 1.1 Server, www.ExPaSy.org) (25) showed that the transmembrane localization of the MOG protein was not altered by GFP gene fusion. HEK cells were transfected (Lipofectamine<sup>(R)</sup> LTX & PLUS<sup>TM</sup> Reagent, catalog number 15338-100, Invitrogen) according to the manufacturer's protocol. Cells were then fixed with 4% paraformaldehyde, washed several times with PBS, and kept in PBS at 4°C for <1 week before processing. Cells were blocked with 1:200 goat IgG for 3 h at room temperature (15256, Sigma, St Louis-MO) and incubated with a 1:200 dilution of patient serum for an additional hour. After several washes, the cells were incubated for 1 h with a fluorescent pre-absorbed secondary antibody against human IgG (Cy3) (Abcam, ab97170, Cambridge, UK). Samples were mounted and observed under a fluorescence microscope (BX51 Olympus, Tokyo Japan), and 40× micrographs were taken from three replicates for each serum sample. At least 100 MOG-GFP-positive cells per replicate were analyzed for double staining, and counts were expressed as the percentage of double stained cells over MOG-GFP-positive cells (%DSC). This quantification served us as a titration method. Positive and negative controls from our cohort were kindly determined by a different laboratory with a distinct and validated technique (Dr. Saiz, Neuroimmunology Unit, Hospital Clinic Barcelona) and used as the gold standard. Commercial antibodies targeting MOG were also used as a positive control. At the established cut-off



value (%DSC = 32; 2 units over mean plus SD), controls were classified as positive or negative with 100% concordance with the gold standard. MOG-IgG antibodies detected by cell-based assay are shown in **Figure 1**.

#### MRI Acquisition and Processing

MRI examinations were performed on a 3T MRI scanner. The MR imaging protocol included a 3D T1 magnetization-prepared rapid gradient-echo (MPRAGE) (TR = 2,600 ms, TE = 4.9 ms; voxel size =  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ ) without contrast. All brain MRIs were performed between June 2013 and June 2016. There were no significant differences in age when the MRIs were performed, and although the proportion of women was different among the three groups there were no differences between men and women for MRI measurements.

Brain atrophy was measured using NeuroQuant<sup>®</sup>. It performs an automated analysis that involved several steps, including stripping the skull and mapping the brain with a Talairach atlas. The global and regional volume data were calculated automatically in  $\text{cm}^3$  using Neuroquant<sup>®</sup> 3D software (25, 26). The software automatically calculates the total brain volume and brain parenchyma fraction (BPF) and provides values for each structure in the right and left hemispheres. Total cerebral volume was normalized for head size automatically by the software. For this study, we assessed the total brain volume, volume corresponding to the BPF, cerebral cortex volume, and thalamus volume. Neuroquant<sup>®</sup> automatically compares the resulting values with normative values.

Brain lesions were evaluated in T2-weighted sequences. Similarly, hyperintensity and edema of the optic nerve were also detected on T2-weight images and on Coronal Short Tau

Inversion Recovery (STIR) images. Gadolinium enhancement of the optic nerve was evaluated with T1 post-contrast sequences. Spinal cord lesions were evaluated with sagittal T2W and STIR sequences.

#### Statistics

SPSS v21.0 was used for the comparisons. The Mann-Whitney *U* test was used to compare continuous variables, and the Fisher exact test was used to compare frequencies and categorical variables. The level of significance was set at  $p < 0.05$ . Patients of the three groups were similar in distributions of age and gender (all  $p > 0.05$ ). The calculation of the differences between groups of the volumetric measurements was made after adjusting for age, sex, and evolution time since first optic neuritis with multifactor ANOVA test (all  $p > 0.05$ ).

#### RESULTS

Of the 18 patients with relapsing ON, seven were classified as CRION and 11 as RION. Four of the seven patients with CRION (57.1%) were positive for MOG-Abs and only one of the patients with RION (9.1%) was positive for MOG-Abs. All thirteen MS-ON patients were negative for MOG-Abs.

#### Clinical and Demographical Characteristics of the Three Groups

The demographic and clinical characteristics of each group are summarized in detail in **Table 1**.

Differences in the age of onset and gender distribution were not statistically significant between CRION patients and the other two groups (RION and MS-ON). In the RION group,

**TABLE 1** | Comparison among CRION, RION, and MS-ON patients.

	CRION	RION	MS-ON	P-value (Mann-Whitney U test)	
				CRION vs. RION	CRION vs. MS-ON
<b>n</b>	7	11	13		
<b>Sex F:M</b>	5:2	6:5	11:2	0.4*	0.4*
<b>Age of onset (y)</b>	29.8 ± 13.7 (20.3–55.6)	30.2 ± 13.9 (7.6–56)	30.9 ± 5.4 (24–39)	0.9	0.4
Mean ± SD (min–max)					
<b>Disease duration (y)</b>	8.5 ± 6.1	10.4 ± 7.2	12 ± 4	0.5	0.2
Mean ± SD					
Median (range)	6.70 (1.6–17.3)	9.3 (4.3–30.4)	10.3 (7.5–20.2)		
<b>Time to recurrence (m)</b>	9 (2–81.3)	14 (1.25–98.8)	11 (1.7–231)	0.9	0.7
Median (range)					
<b>Number of ON attacks/patient</b>	4.4 ± 3.4	3.1 ± 2.2	1.8 ± 0.7	0.5	<b>0.046</b>
Mean ± SD					
Median (range)	4 (1–11)	2 (1–9)	2 (1–3)		
<b>Simultaneous bilateral ON attacks; n patients (%)</b>	6 (85.7)	5 (45.5)	2 (15.3)	0.1*	<b>0.004*</b>
<b>&gt; 1 episode of ON n (%)</b>	6 (85.7)	11 (100)	9 (69)	0.4*	0.4*
<b>Steroid dependency; n (%)</b>	7 (100)	0	0	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
<b>VA after the first episode</b>	0.4 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.3	0.069	<b>0.000</b>
Mean ± SD					
Median (range)	0.5 (0.1–0.6)	0.6 (0.3–0.8)	0.7 (0.3–1)		
<b>VA at last follow-up</b>	0.5 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	<b>0.003</b>	<b>0.000</b>
Mean ± SD					
Median (range)	0.5 (0.1–0.7)	0.8 (0.6–1)	1 (0.6–1)		
<b>Last EDSS</b>	2 ± 0.8	1 ± 0.7	2.6 ± 1.5	<b>0.035</b>	0.4
Mean ± SD					
Median (range)	2 (1–3)	1 (0–2)	2.5 (0–5.5)		
<b>OCB IgG; n (%)</b>	1 (14.3)	1 (9.1)	12 (92.3)	0.6*	<b>0.001*</b>
<b>MOG-Ab+; n (%)</b>	4 (57.1)	1 (9.1)	0	<b>0.047*</b>	<b>0.007*</b>
<b>AQP4-Ab+; n (%)</b>	0	0	0	NA	NA
<b>Abnormal orbital MRI; n (%)</b>	4 (57.1)	0	0	<b>0.011*</b>	<b>0.007*</b>
<b>Abnormal brain MRI; n (%)</b>	0	2 (18.2)	13 (100)	0.4*	<b>0.000*</b>
<b>Abnormal spinal MRI; n (%)</b>	0	2 (18.2)	6 (46.2)	0.4*	<b>0.022*</b>
<b>Number of treatments; n</b>	2.2 ± 1.1	0.5 ± 0.9	2 ± 1.4	<b>0.003</b>	0.6
Mean ± SD					
Median (range)	2 (1–4)	0 (0–3)	2 (1–4)		
<b>Treatment; n patients (%)</b>	4 (57.1)	2 (18.2)	9 (69.2)	0.1*	0.4*
<b>Last treatment (n, %)</b>	3 (42.9)	9 (81.8)	1 (7.7)		
None					
AZA		1 (9.1)			
MFM	1 (14.2)				
RTX	3 (42.8)	1 (9.1)			
Any DMT			12 (92.3)		

\*Fisher exact test.

n, number; SD, standard deviation; F, female; M, male; y, years; m, months; ON, optic neuritis; BON, bilateral optic neuritis; VA, visual acuity; EDSS, Expanded Disability Status Scale; OCB, oligoclonal bands; AQP4-Ab, aquaporin-4 antibody; MOG-Ab, myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody; AZA, azathioprine; MFM, mycophenolate mofetil; RTX, rituximab; IVIG, intravenous immunoglobulins; DMT, disease-modifying treatment; NA, not applicable. Values in bold when  $p < 0.05$ .

almost half of the patients were men (45.5%), while in the other two groups there was a female predominance. Patients with MS had a longer disease duration and patients with CRION had the shortest disease duration (median: 10.3 vs. 6.7 years).

The patient with the largest number of neuritis relapses belonged to CRION group, with 11 relapses. The mean number of relapses per patient was significantly greater in the CRION group than in the MS-ON group (4.4 vs. 1.8,  $p = 0.046$ ).

Simultaneous bilateral involvement was characteristic of the CRION group (85.7%) and significantly higher than in MS-ON group (15.3%,  $p = 0.004$ ). In the RION group, five patients suffered simultaneous bilateral ON. All patients with RION had a recurrent course. In the CRION group only one patient had monophasic course with right ON that tended to relapse following steroid withdrawal and therefore required long-term immunosuppression, whereas in the MS-ON group four patients had only one episode of ON. There were no significant differences in time of first recurrence. All patients with CRION showed steroid dependency, with recurrences in the dose reduction or withdrawal.

Visual acuity (VA) was significantly lower in CRION patients MS-ON patients, both after the first episode and in the last follow up ( $p = 0.000$ ). Between the CRION and RION groups, the differences were significant for VA in the last follow up ( $p = 0.003$ ), but they also showed a tendency toward significance after the first episode ( $p = 0.069$ ).

MOG-Abs were detected significantly in more patients of the CRION group than in the group RION group (4 vs. 1,  $p = 0.047$ ). All 13 MS-ON patients were negative for MOG-Abs. All patients (RON and MS-ON) were negative for the AQP4-Abs. Cerebrospinal fluid (CSF) was positive for oligoclonal band (OCB) in one patient of each group (RION and CRION).

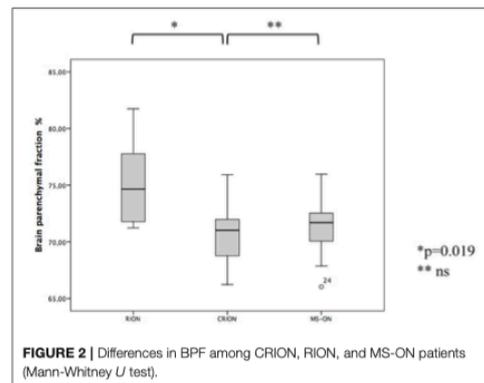
All patients with MS had an abnormal brain MRI with typical brain lesions, compared with no patients in the CRION group ( $p = 0.000$ ). Two patients in the RION group had non-specific T2 hyperintense lesions in white matter on brain MRI. Regarding orbital MRI, we found that about 60% of the CRION patients had T2-hyperintensity and gadolinium enhancement of the optic nerve, while no patient from the other two groups showed this alteration ( $p = 0.011$  and  $p = 0.007$ , respectively). Spinal MRI was normal in all CRION patients and showed one subclinical chronic lesion in the cervical spine in two patients of the RION group who never developed any clinical symptoms of myelitis. Short transverse myelitis was detected in the spinal MRIs of six MS patients in relation to previous relapses.

There was a greater tendency to immunosuppress patients with CRION than with RION (57.1 vs. 18.2%), although this difference was not significant. Three CRION patients and one RION patient received long-term immunosuppression with rituximab. One of the CRION patients was treated with mycophenolate mofetil, and one RION patient was treated with azathioprine.

### Volumetric Characteristics of the Three Groups

Volumetric parameters are summarized in **Table 2**.

For the brain volume measurement, patients with CRION had a significantly lower BPF than patients with RION (70.6 vs. 75.3%, respectively,  $p = 0.019$ ) (**Figure 2**). BPF was similar between CRION and MS-ON group (70.6 vs. 71.4%, respectively). Total cerebral volume was lower in the CRION and MS-ON group compared to the RION group, but this difference was not significant. Upon examination of the total cortical gray matter volume, the greatest amount of atrophy was detected in



**TABLE 2** | Volumetric parameters.

	CRION	RION	MS-ON	P-value (Mann-Whitney <i>U</i> test)	
				CRION vs. RION	CRION vs. MS-ON
<b>Age at MRI</b>					
Median (range)	38 (20–57)	34 (14–64)	45 (33–71)	0.8	0.3
<b>BPF, %</b>					
Mean ± SD	70.6 ± 3.4	75.3 ± 3.4	71.4 ± 2.7	<b>0.019</b>	0.8
<b>TCV, cm<sup>3</sup></b>					
Mean ± SD	1,098.1 ± 39.3	1,232.7 ± 184.8	1,080.1 ± 127.2	0.2	0.056
<b>TCGMV</b>					
Mean ± SD	434.9 ± 48.2	471.8 ± 75	439.3 ± 64.4	0.3	1
<b>TV</b>					
Mean ± SD	14.4 ± 1.4	15.4 ± 2.6	13.5 ± 2.4	0.3	0.5

M, months; BPF, brain parenchymal fraction; TCV, total cerebral volume; TCGMV, total cortical gray matter volume; TV, thalamic volume. Values in bold when  $p < 0.05$ .

**TABLE 3** | Clinical and radiological characteristics of MOG-ON patients.

Patient	M/F	Age of onset (years)	Number of ON attacks (simultaneous BON attacks)	Steroid dependency	Phenotype	Neuroimaging	VFSS first ON	VFSS last follow-up	Treatment
1	F	25	11 (1)	Yes	CRION	At onset: Optic nerve with gadolinium enhancement At FU: normal	3	2	IVMP AZA (discontinued)
2	M	55	2 (2)	Yes	CRION	At onset: Optic nerve edema with gadolinium enhancement At FU: optic nerve atrophy	5	3	IVMP + PLEX RTX
3	F	29	3 (1)	No	RION	At onset: Normal At FU: Normal	3	1	IVMP
4	F	20	5 (1)	Yes	CRION	At onset: Normal At FU: Normal	4	2	IVMP MFM
5	F	20	1 (0)	Yes	CRION	At onset: Optic nerve with gadolinium enhancement At FU: Normal	5	2	IVMP RTX

M, male; F, Female; BON, bilateral optic neuritis; VFSS, visual functional system score; FU, follow up; IVMP, intravenous methylprednisolone; AZA, azathioprine; MFM, mycophenolate mofetil; RTX, rituximab.

the CRION group, followed by that in MS patients and the RION group. Thalamic volume was lowest in patients with MS. These differences were not significant.

### Characteristics of MOG-Ab-Positive Patients

The clinical features of each patient positive for MOG-Abs are shown in **Table 3**.

The majority (80%) of the five patients with MOG-Abs positivity were women (80%), with a median age of onset of 25 years (range 20–55). All but one had a relapsing course. A total of 22 attacks were recorded for all patients, with a mean recurrence of 46 attacks (median 3, range 2–11). Four patients (80%) exhibited simultaneous bilateral involvement of both optic nerves, with one patient experiencing this twice. A total of 80% (4/5) of the MOG-Abs-positive patients exhibited steroid dependency. These patients were classified as having CRION, and only one was classified as having RION (CRION:RION ratio of 4:1). The first ON attack led to a VA lower than 20/60 in four patients, with a bad final visual outcome in one patient and complete recovery in one patient.

Three patients presented with a T2-hypersignal and gadolinium enhancement of the optic nerve on the orbital MRI. No brain lesions were detected in any patient. All MOG-Ab-positive patients were treated with 1g of intravenous methylprednisolone (IVMP) per day for 5 days in the acute phase; the four CRION patients received a pattern of descending oral prednisone after a megadose. One patient also received plasma exchange due to partial recovery after intravenous corticosteroids. Three of the five patients remained immunosuppressed at the time of the study, two with rituximab and one with mycophenolate mofetil. Of the two remaining patients, the RION patient only received treatment with corticosteroids in the acute phase, and the other had

received azathioprine but did not present new episodes upon withdrawal (**Table 3**).

### DISCUSSION

In this study, patients with the CRION phenotype had a significantly lower BPF than patients with RION. More than half of patients with the CRION phenotype were positive for MOG-Abs (57.1%) and only one patient in the RION group (9.1%) was positive. Most patients with MOG-Abs have the CRION phenotype (80%). To our knowledge, this paper is the first to provide data on brain atrophy in patients with relapsing ON with MOG-Abs. Distinguishing between the diagnosis of RION or CRION is difficult, because there are no biomarkers that facilitate the diagnosis of these entities (4, 6). The greater amount of cerebral atrophy found in CRION patients than in RION patients suggests that cerebral atrophy could be a biomarker of CRION and could help to differentiate CRION from RION.

The presence of brain atrophy is indicative of the surrounding pathological condition responsible for the widespread damage of the CNS. Therefore, brain atrophy has been used as a surrogate marker of neurodegeneration (28). In demyelinating diseases, the presence of brain atrophy has been demonstrated in MS (29) and NMOSD, being more severe in the former (27).

The only work that studied the impact of CRION on the brain was published by Colpak et al. (23), who studied changes in the apparently normal white matter in a group of six CRION patients using DTI. These authors demonstrated widespread effects in the brain that implicated not only the visual tract, as was expected due to the Wallerian degeneration, but also the cerebellum, right superior cerebellar peduncle, body and splenium of the corpus callosum, left thalamus, posterior cingulum, and bilateral posterior bundles of the

inferior fronto-occipital tracts, and the inferior longitudinal fasciculi, which exhibited increased fraction of anisotropy (FA) and decreased radial diffusivity (RD). Interestingly, the main finding of this study in both the optic pathways and the optic chiasm was an increase in FA and a decrease in RD, which is the opposite of what occurs in demyelinating lesions. However, other white matter areas exhibited changes suggestive of inflammation or demyelination. Therefore, these authors concluded that, in the brains of these patients, a combination of pathological processes seemed to be produced, supporting the hypothesis that CRION is a disorder independent from MS or NMOsD (23).

We compared the characteristics of relapsing optic neuritis with CRION and RION phenotypes and those of MS-ON patients. All MS patients were negative for MOG-Abs, as reported by other studies (11, 31). The CRION patients showed a higher number of ON attacks, frequency of recurrence, and bilateral involvement than the other two groups, but these differences were only significant when compared to the MS-ON group. In contrast to sequential bilateral ON, simultaneous bilateral ON is not a typical finding in MS. All these results are consistent with those of other studies (11, 18, 31–33).

As in the natural history of patients with MS or NMOsD, not all patients with CRION meet all diagnostic criteria from the beginning as the disease is a dynamic process. In our study, the first episode of one CRION MOG-Abs-positive patient was followed by almost 7 years before the development of CRION, and the first episode of a seronegative RION patient was followed by almost 8 years before the development of RION. This is similar to what was reported by the series by Waschbisch et al. (16). After an episode of ON, in addition to an exclusion study that includes screening for autoantibodies, a long follow-up is necessary due to the possibilities of a conversion to MS or NMOsD or progression to a CRION phenotype.

Additionally, we have reported the detailed clinical features of a series of 5 MOG-Abs-positive patients and relapsing ON without other symptomatology. Similar to previous reports (14–18, 30, 31, 34), in our study, the steroid dependency and the CRION phenotype were associated to MOG-Abs. The duration of the disease of our patients was long, similar to the follow-up of the Jarius et al. (13) cohort (80.4 months in our cohort and 75 months in the German cohort) and revealed that relapses were confined to the optic nerves in all patients. Of the four patients classified as having CRION in our series, 3 clearly fulfilled the diagnostic criteria for CRION as proposed by Petzold and Plant (4). The patient who did not meet all the criteria did not show gadolinium enhancement of the optic nerve on an MRI. Despite the criteria proposed by Petzold and Plant (4), most authors (6, 14–16, 32) agree that steroid dependence is the only fundamental characteristic that distinguishes CRION from RION, as Kidd et al. (3) originally described, and MRI findings are not essential. For other authors, such as Benoit et al. (2), CRION patients are defined by a progressive decrease in visual acuity between relapses.

In a recent paper, Lee et al. (32) investigated the presence of MOG-Abs in patients who met current CRION diagnostic criteria and observed that patients with a RION phenotype without steroid dependency were not positive for MOG-Abs, as was observed in our group of RION patients.

The phenotypes of MOGGrd have been shown to extend to more aggressive and diffuse forms than previously thought (7–10). MOGGrd include cases from acute demyelinating encephalomyelitis to severe forms of recurrent encephalopathy with vasculitis (19). At the moment, the origin of brain atrophy in this limited type of MOGGrd affecting the optic nerve is unknown; the retrograde Wallerian degeneration of the optic tract and the occipital lobes as a consequence of retinal damage could explain some degree of brain atrophy, but the widespread effects of other regions in the CNS, as demonstrated by Colpak et al. (23), suggests a more profound effect on MOGGrd. The pathogenic mechanisms that lead to this atrophy are unknown.

Prolonged treatment with pulsed IVMP slows the rate of whole-brain atrophy progression (35, 36), however short-term effect of IVMP may contribute to reduction of brain volume especially in the first 2 months (37). All CRION patients in this series had steroid dependency but only one received treatment with corticosteroids in the 3 months prior to the MRI. The median time from the last relapse to the MRI in the group of CRION patients was 17 months.

This study is limited by various factors, mainly related to our small sample, as well as the transversal, observational, and retrospective design of the study. Brain MRI was not performed at the beginning or at the same time in all patients, but the absence of significant differences between the groups suggests that cerebral atrophy is related to pathogenic mechanisms and not to the time of evolution. In fact, the CRION group, which was the one with the highest degree of brain atrophy, also had the shortest evolution time until MRI was performed.

*In vivo* measures complementary to our volumetric MRI data, such as optical coherence tomography (OCT), would have helped to better document our results. Furthermore, volumetric measurements of the occipital lobe would also be an interesting addition to this data.

In summary, in addition to confirming that MOG-Abs are frequently associated with the CRION, our findings also suggest, for the first time, that brain atrophy is related to the CRION phenotype. Data from this study reflect that the optic nerve is a main target involved in these patients but not the only. Our results must be confirmed by more comprehensive and prospective studies.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets generated for this study are available on request to the corresponding author.

## ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethic Committee of Investigation (CEIm La Fe).

Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

LC: design and conceptualized study, analyzed the data, and drafted the manuscript. SB: acquisition of volumetric data. CV, SG-P, and FP-M: assistance on the data acquisition and review the manuscript. JV and LN: acquisition of laboratory data. BC: study supervision, interpretation, drafting, reviewing the manuscript, and Appendix.

## FUNDING

LC have received grants from Biogen, Genzyme, Roche, and Merck-Serono. The neuroimmunology Unit have received grants from Genzyme, Roche, Biogen-iDec, Meck-Serono, Almirall S.A., TEVA pharmaceuticals, Mylan, and Novartis. The funding bodies had no role in: the design and conduct of the study; the collection, management, analysis, and interpretation of the data; or the preparation, review, or approval of the manuscript. The authors declare that this study has been made possible by a grant from the EU FEDER funding and the La Fe Biobanco.

## REFERENCES

- Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med.* (2006) 354:1273–80. doi: 10.1056/NEJMcp053247
- Benolild A, Tiliket C, Collongues N, Arndt C, Vighetto A, Vignal C, et al. Relapsing optic neuritis: a multicentre study of 62 patients. *Mult Scler.* (2014) 20:848–53. doi: 10.1177/1352458513510223
- Kidd D, Burton B, Plant GT, Graham EM. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain.* (2003) 126:276–84. doi: 10.1093/brain/awg045
- Petzold A, Plant GT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: a systematic review of 122 cases reported. *J Neurol.* (2014) 261:17–26. doi: 10.1007/s00415-013-6957-4
- Petzold A, Pittock S, Lennon V, Maggiore C, Weinshenker BG, Plant GT. Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2010) 81:109–11. doi: 10.1136/jnnp.2008.146894
- Arzani M, Sahraian MA, Rezaei H, Moghadasi AN. Recurrent isolated optic neuritis: a study on 22 patients. *Iran J Neurol.* (2017) 16:130–5.
- Reindl M, di Pauli F, Rostasy K, Berger T. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat Rev Neurol.* (2013) 9:455–61. doi: 10.1038/nrnneurol.2013.118
- Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology.* (2014) 82:474–81. doi: 10.1212/WNL.0000000000000101
- Höftberger R, Sepúlveda M, Armangue T, Blanco Y, Rostásy K, Calvo AC, 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. doi: 10.1177/1352458514555785
- Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol.* (2014) 71:276–83. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5857
- Piccolo L, Woodhall M, Tackley G, Jurynczyk M, Kong Y, Domingos J, et al. Isolated new onset atypical optic neuritis in the NMO clinic: serum antibodies, prognoses and diagnoses at follow-up. *J Neurol.* (2016) 263:370–9. doi: 10.1007/s00415-015-7983-1
- Sepúlveda M, Armangue T, Martínez-Hernández E, Arrambide G, Sola-Valls N, Sabater L, et al. Clinical spectrum associated with MOG autoimmunity in adults: significance of sharing rodent MOG epitopes. *J Neurol.* (2016) 263:1349–60. doi: 10.1007/s00415-016-8147-7
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisov N, Asgari N, Pitarokoli K. 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. doi: 10.1186/s12974-016-0718-0
- Ramanathan S, Reddel SW, Henderson A, Parratt JD, Barnett M, Gatt PN, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* (2014) 1:e40. doi: 10.1212/NXI.0000000000000040
- Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S, Stathopoulos P, Reindl M, Dalakas MC. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* (2015) 2:e131. doi: 10.1212/NXI.0000000000000131
- Waschbisch A, Atiya M, Schaub C, Derfuss T, Schwab S, Lee DH, et al. Aquaporin-4 antibody negative recurrent isolated optic neuritis: clinical evidence for disease heterogeneity. *J Neurol Sci.* (2013) 331:72–5. doi: 10.1016/j.jns.2013.05.012
- Matsuda R, Kezuka T, Umazume A, Okunuki Y, Goto H, Tanaka K. Clinical profile of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody seropositive cases of optic neuritis. *Neuroophthalmology.* (2015) 39:213–9. doi: 10.3109/01658107.2015.1072726
- Nakajima H, Motomura M, Tanaka K, Fujikawa A, Nakata R, Maeda Y, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in idiopathic optic neuritis. *BMJ Open.* (2015) 5:e007766. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007766
- Patterson K, Iglesias E, Nasrallah M, González-Álvarez V, Suñol M, Anton J, et al. Anti-MOG encephalitis mimicking small vessel CNS vasculitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* (2019) 6:e538. doi: 10.1212/NXI.0000000000000538
- Spadaro M, Gerdes LA, Krumbholz M, Ertl-Wagner B, Thaler FS, Schuh E, et al. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* (2016) 3:e257. doi: 10.1212/NXI.0000000000000257
- Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernandez A, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain.* (2017) 140:3128–38. doi: 10.1093/brain/awx276
- Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, Audoin B, Zephir H, Bourre B, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: the MOGADOR study. *Neurology.* (2018) 90:e1858–69. doi: 10.1212/WNL.0000000000005560
- Colpak AI, Kurne AT, Oguz KK, Has AC, Dolgun A, Kansu T. White matter involvement beyond the optic nerves in CRION as assessed by diffusion tensor imaging. *Int J Neurosci.* (2015) 125:10–7. doi: 10.3109/00207454.2014.896912
- 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. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
- Wang C, Beadnall HN, Hatton SN, Bader G, Tomic D, Silva DG, et al. Automated brain volumetrics in multiple sclerosis: a step closer to clinical application. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2016) 87:754–7. doi: 10.1136/jnnp-2015-312304
- Pareto D, Sastre-Garriga J, Alberich M, Auger C, Tintoré M, Montalban X, et al. Brain regional volume estimations with NeuroQuant and FIRST: a study in patients with a clinically isolated syndrome. *Neuroradiology.* (2019) 61:667–74. doi: 10.1007/s00234-019-02191-3
- Chanson JB, Lamy J, Rousseau F, Blanc F, Collongues N, Fleury M, et al. White matter volume is decreased in the brain of patients with neuromyelitis optica. *Eur J Neurol.* (2013) 20:361–7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03867.x

28. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple sclerosis collaborative research group. *Neurology*. (1999) 53:1698–704. doi: 10.1212/WNL.53.8.1698
29. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*. (2002) 59:1412–20. doi: 10.1212/01.WNL.0000036271.49066.06
30. Reindl M, Jarius S, Rostasy K, Berger T. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: how clinically useful are they? *Curr Opin Neurol*. (2017) 30:295–301. doi: 10.1097/WCO.0000000000000446
31. Costa BKD, Passos GRD, Becker J, Sato DK. MOG-IgG associated optic neuritis is not multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. (2017) 75:687–91. doi: 10.1590/0004-282x20170121
32. Lee HJ, Kim B, Waters P, Woodhall M, Irani S, Ahn S, et al. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION): a manifestation of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies. *J Neuroinflamm*. (2018) 15:302. doi: 10.1186/s12974-018-1335-x
33. Deschamps R, Gueguen A, Lecler A, Lecouturier K, Lamirel C, Bensa C, et al. Acute idiopathic optic neuritis: not always benign. *Eur J Neurol*. (2018) 25:1378–83. doi: 10.1111/ene.13753
34. Zhao G, Chen Q, Huang Y, Li Z, Sun X, Lu P, et al. Clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein seropositive optic neuritis: a cohort study in Shanghai, China. *J Neurol*. (2017) 265:33–40. doi: 10.1007/s00415-017-8651-4
35. Zidavinov R. Steroids and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. (2005) 233:73–81. doi: 10.1016/j.jns.2005.03.006
36. Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology*. (2001) 57:1239–47. doi: 10.1212/WNL.57.7.1239
37. Rao AB, Richert N, Howard T, Lewis BK, Bash CN, McFarland HF, et al. Methylprednisolone effect on brain volume and enhancing lesions in MS before and during IFNbeta-1b. *Neurology*. (2002) 59:688–94. doi: 10.1212/WNL.59.5.688

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2019 Cantó, Boscá, Vicente, Gil-Perontín, Pérez-Miralles, Villalba, Nuñez and Casanova Estruch. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

