

# Anticuerpos IgG-NMO en el diagnóstico de la neuromielitis óptica

S. Jarius, MD  
D. Franciotta, MD  
R. Bergamaschi, MD  
H. Wright  
E. Littleton, MRCP  
J. Palace, MD, FRCP  
R. Hohlfeld, MD  
A. Vincent, FRCPATH

Neurology 2007;68:1076-1077

Recientemente se ha descrito un autoanticuerpo sérico descubierto hace poco (denominado IgG-NMO) que permite distinguir la neuromielitis óptica (NMO) de la esclerosis múltiple (EM)<sup>1</sup>, y se han propuesto criterios diagnósticos alternativos para la NMO que otorgan un papel crucial a este anticuerpo<sup>2</sup>. Esta propuesta tiene implicaciones clínicas importantes y, por lo tanto, exige una confirmación independiente.

**PACIENTES.** Se estudiaron 36 pacientes con NMO no seleccionados (33 con enfermedad recurrente y tres con enfermedad monofásica). Todos los pacientes reunían los criterios de Wingerchuk y colaboradores de 1999<sup>3</sup>. Treinta y cinco de 36 pacientes presentaban lesiones de la médula espinal en tres o más segmentos. La mediana de seguimiento desde la aparición de la enfermedad fue de 38 meses. Además, se realizaron pruebas en 80 pacientes con EM según los criterios modificados de McDonald<sup>4</sup> (el 71 % remitente-recurrente, el 20 % secundariamente progresiva y el 9 % primariamente progresiva), cinco pacientes con mielitis transversa con extensión longitudinal (MTEL)<sup>1,5</sup>, 11 pacientes con mielitis transversa sin extensión longitudinal (MTSEL), 21 pacientes con trastornos neurológicos diversos y 25 individuos control sanos.

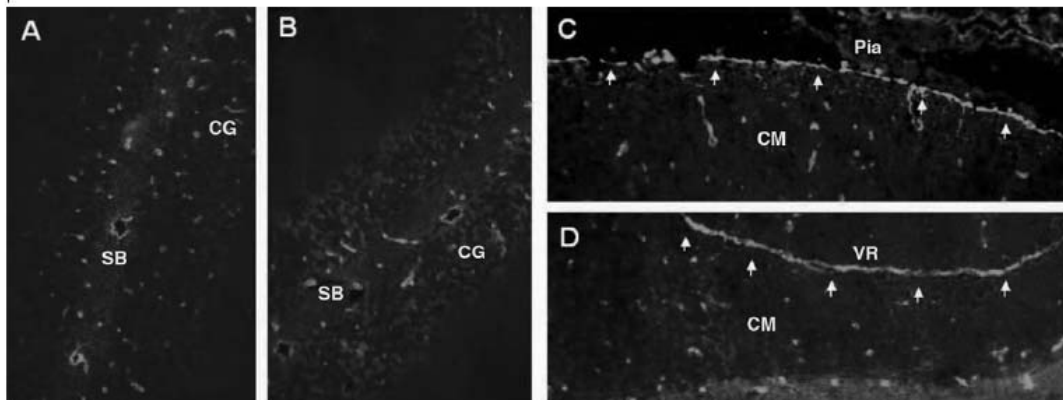
**MÉTODOS.** Los anticuerpos IgG-NMO se detectaron mediante inmunofluorescencia indirecta<sup>1</sup>. De forma resumida, durante cuatro minutos se incubaron cortes congelados (10 µm) de cerebelo de ratón adulto con solución de formalina con buffer fosfato al 10 %. Después de tres lavados en la solución salina con buffer fosfato (SSAP), se aplicó detergente (1 % de CHAPS [ácido 3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico] en PBS) durante cuatro minutos. Después de tres lavados más con PBS, se aplicó PBS con 10 % de suero normal de cabra durante 60 minutos. Las secciones se incubaron a continuación con sueros de pacientes y de individuos control (1:60) a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se utilizó un anticuerpo comercial de cabra anti-huIgG conjugado con fluorocromo (Euroimmun, Luebeck, Alemania) para detectar la IgG ligada. Tras 60 minutos, se lavaron a fondo los pocillos con PBS y se aplicó un cubreobjetos de vidrio sobre cada portaobjetos con medio de montaje (Euroimmun, Luebeck, Alemania). Para reducir la interferencia de autoanticuerpos coexistentes no específicos del SNC, la técnica incluyó una preabsorción del suero con polvo de hígado de cabaña a una dilución 1:60, según se ha descrito (V.A. Lennon y T.J. Kryzer, invento-

res, Marker for Neuromyelitis Optica, U.S. Patent Application 20050112116, 26 de mayo de 2005). Las muestras se clasificaron como positivas si exhibían las pautas típicas de inmunofluorescencia de IgG-NMO<sup>1</sup>. Todas las muestras se analizaron codificadas, y las muestras de pacientes con NMO y MTEL se analizaron intercaladas con muestras de pacientes control.

**RESULTADOS.** Los resultados de fijación de cuatro sueros representativos se ilustran en la figura 1. Se observó tinción IgG de microvasos en la capa molecular, la capa granular y la sustancia blanca, y una tinción lineal adyacente a la piamadre, enmarcando los espacios de Virchow-Robin. Veintidós de los 36 pacientes con NMO y cuatro de los cinco pacientes con MTEL mostraron esta pauta de tinción, que correspondió a una frecuencia del 61,11 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: de 43 a 76) en pacientes con NMO y del 63,41 % (IC del 95 %: de 47 a 78) en pacientes con NMO o MTEL combinados. Por el contrario, la tinción fue positiva sólo en un paciente control (con un diagnóstico de EM) ( $p < 0,0001$ ; prueba exacta de Fisher), lo que equivale a una especificidad del 99,27 % (IC del 95 %: de 0,96 a 0,99) si se consideran todos los individuos control, y del 98,75 % (IC del 95 %: de 0,93 a 0,99) si se consideran sólo los individuos control con EM. Los datos clínicos, del líquido cefalorraquídeo (LCR) y de resonancia magnética (RM) del único paciente control con positividad respecto a IgG-NMO eran claramente indicativos de EM remitente-recurrente, sin signos de neuritis óptica o mielitis cuatro años después de la aparición de la enfermedad.

**Comentario.** Este estudio es el primero que confirma, de modo independiente y en una serie de casos am-

**Figura 1** Patrón de inmunofluorescencia del anticuerpo IgG vinculado a la neuromielitis óptica (NMO) en el cerebelo de ratón adulto fijado con formalina



Resultados de cuatro muestras representativas con tinción microvascular en la capa molecular (CM), la capa granular (CG) y la sustancia blanca (SB) del cerebelo, así como tinción lineal adyacente a la piamadre (Pia, flechas) y realce de los espacios Virchow-Robin (VR, flechas) (de A a D).

plia, las descripciones previas<sup>1,2</sup> sobre la presencia de un autoanticuerpo específico para la NMO. Los resultados (sensibilidad >60 % y especificidad >99 %) concuerdan con las observaciones realizadas previamente (sensibilidad del 58 al 73 % y especificidad >90 %)<sup>1,2</sup>, lo que confirma que el anticuerpo IgG-NMO constituye un marcador de laboratorio adecuado para la diferenciación entre la NMO y otras enfermedades autoinmunes del SNC. Los resultados apoyan firmemente la propuesta reciente de incluir el análisis del anticuerpo IgG-NMO en los nuevos criterios diagnósticos para la NMO<sup>3</sup>. Además, en consonancia con un estudio previo que apuntaba que el anticuerpo IgG-NMO podría ser un marcador precoz del riesgo de progresión hacia NMO en pacientes con un primer ataque de MTEL<sup>5</sup>, también se descubrió que cuatro de cinco pacientes con MTEL aislada eran seropositivos (IgG) para la NMO.

Probablemente se encuentren implicados factores genéticos en la patogenia de la NMO, ya que la enfermedad es más frecuente en Asia y África que en Europa<sup>6</sup>. Este estudio es el primero en determinar el anticuerpo IgG-NMO en una serie compuesta únicamente por pacientes de raza blanca (los datos anteriores fueron obtenidos a partir de una serie norteamericana que incluía el 40 % de pacientes no pertenecientes a la raza blanca, según señalaron los autores)<sup>2</sup>.

La viabilidad clínica de los análisis de IgG-NMO se ve condicionada por el hecho de que la detección de este anticuerpo se basa en un método cualitativo, dependiente del observador y no estandarizado<sup>1</sup>. Sin embargo, se ha propuesto un posible antígeno

diana para el anticuerpo IgG-NMO (acuaporina-4, un canal de agua expresado en el cerebro, el riñón y el estómago)<sup>7</sup>, y se están desarrollando inmunoensayos específicos (ELISA, ensayo de radioinmunoprecipitación) que proporcionen datos independientes del observador y cuantitativos, y que permitan un análisis de alto rendimiento en un número considerable de muestras.

#### AGRADECIMIENTO

Los autores desean agradecer a todos los médicos clínicos y a los pacientes que proporcionaron muestras de suero.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106–2112.
2. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485–1489.
3. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107–1114.
4. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria." *Ann Neurol* 2005;58:840–846.
5. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006;59:566–569.
6. Compston A. "The marvellous harmony of the nervous parts": the origins of multiple sclerosis. *Clin Med* 2004;4:346–354.
7. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473–477.