

# CASO CLÍNICO

## CASE REPORT

1. Doctor en Neurociencias, Especialista en Neurología, Docente, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador
2. Doctor en Ciencias Médicas, Especialista en Ginecología y Obstetricia, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela

### Declaración de aspectos éticos

**Reconocimiento de autoría:** todos los autores declaramos que han realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

**Responsabilidades éticas:** protección de personas. Los autores declaramos que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** los autores declaramos que han seguido los protocolos del Hospital Central "Dr. Urquinaona" sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** los autores hemos obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Financiamiento:** los autores certificamos que no han recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

**Recibido:** 26 diciembre 2018

**Aceptado:** 4 febrero 2019

**Publicación online:** 8 mayo 2019

### Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona", Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

☎ 584162605233

✉ sippenbauch@gmail.com

**Citar como:** Mayner-Tresol G, Reyna-Villasmil E. Neuromielitis óptica durante el embarazo. Reporte de caso. Rev Peru Ginecol Obstet. 2019;65(2):203-208. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2175>

# Neuromielitis óptica durante el embarazo. Reporte de caso

## Neuromyelitis optica during pregnancy. A case report

Gabriel Mayner-Tresol<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>2</sup>

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2175>

### ABSTRACT

Neuromyelitis optica is a demyelinating autoimmune inflammatory disorder that affects the spinal cord and the optic nerves. The disease mechanism consists in the production of immunoglobulin G antibodies, which mainly target the aquaporin-4 channel, thus initiating an inflammatory and demyelinating process in the hypothalamic regions. Prognosis is poor. It has a prominent female predominance. Many of these patients are in childbearing age and pregnancy seems to be a factor that worsens the disease. We present a case of neuromyelitis optica during pregnancy in a 41-year-old patient with 23 weeks of gestation who suffered from cutaneous hypersensitivity, acute visual decrease of her right eye together with pain in eye movements, paresthesia and bilateral neuropathic pain of the lower and upper limbs. Magnetic resonance imaging showed an increase in the optic nerve and spinal cord uptake from C2 to C6 and the patient tested positive for aquaporin-4 antibodies. The patient was treated effectively with corticosteroids.

**Key words:** Neuromyelitis optica, Pregnancy.

### RESUMEN

La neuromielitis óptica es un trastorno inflamatorio autoinmune desmielinizante que afecta a la médula espinal y los nervios ópticos. El mecanismo de la enfermedad es la producción de anticuerpos de inmunoglobulina G cuyo objetivo principal es el canal de aquaporina-4 que desencadena un proceso inflamatorio y desmielinizante en las regiones hipotalámicas. Los pacientes tienen mal pronóstico. Tiene un predominio femenino prominente; muchos de estos pacientes están en edad fértil y el embarazo parece ser un factor que empeora la enfermedad. Se presenta un caso de neuromielitis óptica durante el embarazo en paciente de 41 años con 23 semanas de gestación, quien presentó hipersensibilidad cutánea, disminución visual aguda de su ojo derecho, dolor en los movimientos oculares, parestesias y dolor neuropático bilateral de miembros inferiores y superiores. La resonancia magnética mostró incremento de la captación del nervio óptico y médula espinal desde C2 hasta C6, y la determinación de anticuerpo aquaporina-4 fue positiva. La paciente fue tratada efectivamente con corticosteroides.

**Palabras clave.** Neuromielitis óptica, Embarazo.



## INTRODUCCIÓN

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central rara y grave, caracterizada por recaídas severas de neuritis óptica grave, a menudo bilateral, y mielitis transversa longitudinal extensa<sup>(1)</sup>. Los mecanismos inmunes implicados en la fisiopatología subyacente son aún poco comprendidos. Hallazgos recientes respaldan el papel patológico de la inmunidad humoral con la producción de anticuerpos acuaporina-4 (anti-AQP4), una proteína del canal de agua, que produce activación del complemento, llevando a disfunción del astrocito y pérdida de oligodendrocitos<sup>(2)</sup>.

La NMO es aproximadamente 2 a 9 veces más común en mujeres que en hombres, y se desarrolla principalmente en una edad fértil entre 30 y 40 años. Las variaciones de las concentraciones de progesterona y estrógenos durante el embarazo pueden ser la base del cambio inmune que podría exacerbar el curso de la enfermedad<sup>(3)</sup>. Se presenta un caso de neuromielitis óptica durante el embarazo.

## REPORTE DE CASO

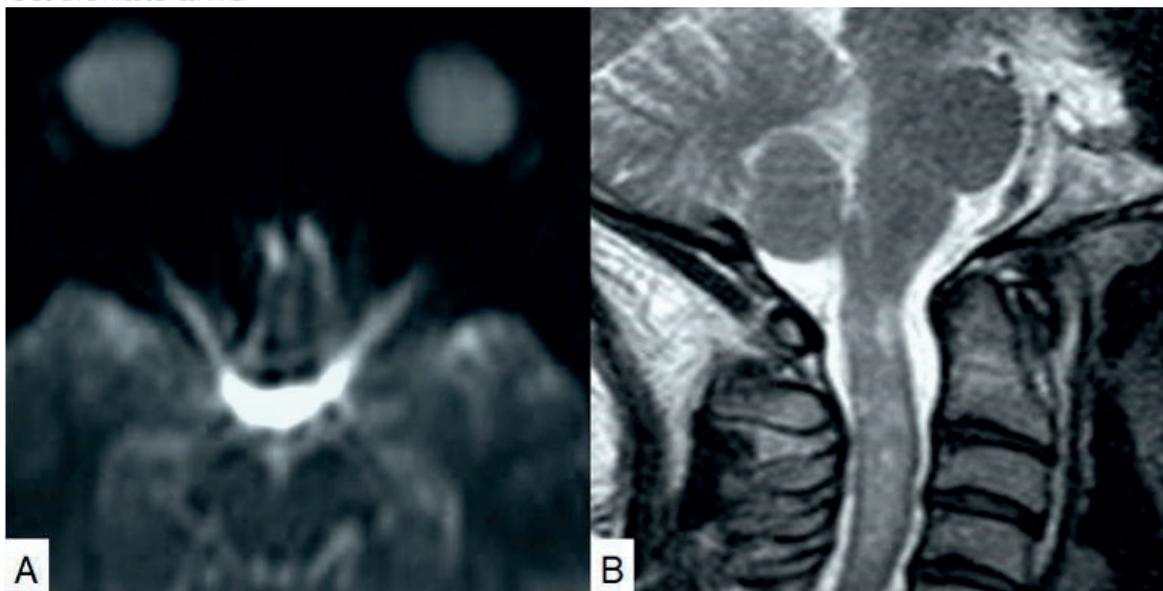
Se trata de paciente de 31 años, III gestas, II parás, con embarazo de 23 semanas, quien consultó por presentar disminución visual aguda de su ojo derecho, junto con hipersensibilidad cutánea, dolor en los movimientos oculares, pares-

tesias y dolor neuropático bilateral de miembros inferiores y superiores, de aproximadamente 7 días de evolución. La paciente tenía antecedentes de debilidad de miembros inferiores y dificultad para la marcha en dos ocasiones previas, no asociadas a los embarazos, sin lograr un diagnóstico definitivo. En cada ocasión, las manifestaciones fueron tratadas con corticoesteroides orales e intravenosos, obteniendo resultados dispares. Los dos embarazos previos no presentaron complicaciones, resultando en dos recién nacidos vivos en buenas condiciones.

En el momento de la admisión, se documentó marcada disminución de la agudeza visual del ojo derecha y escotoma central ipsilateral. También, se halló tetraparesia espástica leve acompañada de alteraciones sensoriales extensas, lo cual dificultaba la marcha. No se observó disnea o dificultad respiratoria. Al evaluar la sensibilidad, había hipoestesia de extremidades superiores e inferiores, hipopalestesia en las 4 extremidades y pérdida de los reflejos abdominocutáneos.

Las imágenes de resonancia magnética mostraron lesiones desmielinizantes del nervio óptico y médula espinal desde el segmento C2 hasta C6 (figura 1), con imágenes de apariencia normal en el resto del cerebro. Los potenciales evocados visuales fueron normales. Los exámenes hematológicos estaban dentro de límites normales. La determinación de anticuerpos antinucleares y anticuerpos antineutrófilos fue negativa. El aná-

FIGURA 1. IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA QUE MUESTRAN LESIONES DESMIELINIZANTES DEL A) NERVIÓ ÓPTICO Y B) SEGMENTO CERVICAL C2 AL C6 EN LA MEDULA ESPINAL.





lisis del líquido cefalorraquídeo reveló pleocitosis dominada por monocitos, valores normales de proteína, sin bandas oligoclonales, e índice de IgG normal. Se realizó inmunoensayo enzimático para determinar anti-AQP4, el cual fue positivo. El diagnóstico definitivo de neuromielitis óptica se confirmó después de que se excluyó la enfermedad autoinmune sistémica, evidencia de mielitis aguda y neuropatía óptica; las imágenes por resonancia magnética de la médula espinal mostraron anomalía que se extendía más allá de tres segmentos vertebrales, y resultados positivos de anti-AQP4 en suero.

La paciente fue hospitalizada y tratada con metilprednisolona intravenosa (1 g por 5 días) y posteriormente con corticosteroides orales. Existió mejoría neurológica (disminución de la tetraparesia y la hipoestesia) después de concluir el tratamiento endovenoso. Fue dada de alta luego de 15 días de hospitalización, con dosis reducida de metilprednisolona oral. En el domicilio, su estado neurológico mejoró notablemente y pudo caminar con apoyo. No se observaron más complicaciones neurológicas durante el resto del embarazo.

El trabajo de parto se inició en forma espontánea a las 38 semanas, posterior a rotura prematura de membranas. Sin embargo, el paciente no sintió contracciones. Se obtuvo recién nacido vivo masculino, de 3 100 gramos, con Apgar 6 y 9 puntos al minuto y a los 5 minutos, respectivamente. No se observaron complicaciones maternas durante y después del parto.

En el puerperio inmediato, la paciente fue tratada con prednisona oral (60 mg / día, con disminución de 5 mg / semana) y rituximab, para evitar la aparición de recurrencia del cuadro clínico. Fue dada de alta al quinto día del puerperio. No se han observado signos de recurrencia durante los primeros 12 meses de seguimiento.

## DISCUSIÓN

La NMO afecta predominantemente a mujeres; la frecuencia varía entre 3:1 y 10:1. En general, afecta a personas de origen racial no blanco, con una edad media de inicio a finales de la cuarta década<sup>(1)</sup>. La enfermedad cursa en forma de episodios de recaída-remisión durante el embarazo, especialmente en mujeres con enfermedad autoinmune sistémica<sup>(3)</sup>. El embarazo afecta en

forma negativa el curso de la enfermedad e induce recaídas graves en el período posnatal.

La patogenia de la NMO en el embarazo no está clara. Una posible explicación es el cambio en las concentraciones de hormonas sexuales, que parecen tener un papel importante en la susceptibilidad y la actividad de la enfermedad<sup>(4)</sup>. La modificación en la función del eje hipotalámico-hipofisario podría favorecer la unión de anti-AQP4 al hipotálamo, lo que induciría anomalías en las regiones hipotalámicas, lo que, a su vez, podría acentuar aún más los cambios hormonales<sup>(2)</sup>. Según las teorías, estos cambios durante el embarazo pueden ser una de las razones de la susceptibilidad a recaídas de la enfermedad durante la gestación.

Otra posible explicación es que el embarazo produce modificaciones de la inmunidad celular y la NMO está mediada por la inmunidad humoral. Durante el embarazo, la unidad feto-placentaria produce citocinas TH2 (interleucina-6, interleucina-10), que regulan a la baja la producción de otras citocinas que median la inmunidad celular materna, lo que lleva a una tolerancia inmune relativa. Debido al aumento de las concentraciones de progesterona y estrógeno, se produce alteración en el balance en la inmunidad TH1 / TH2. Estos mecanismos activan la inmunidad humoral materna, que a su vez puede aumentar la susceptibilidad a varias enfermedades. Todos estos cambios explicarían el efecto del embarazo en enfermedades autoinmunes: perjudicial en lupus eritematoso sistémico y miastenia gravis (enfermedades autoinmunes mediadas por TH2) o benéficas en artritis reumatoide y esclerosis múltiple (mediadas por TH1)<sup>(3)</sup>. Debido a que la NMO es mediada por inmunidad TH2, los pacientes pueden, en teoría, tener exacerbaciones durante el embarazo.

Los criterios diagnósticos de NMO son mielitis longitudinal extensa y neuritis óptica. Pueden presentar variantes clínicas, que incluyen formas limitadas (neuritis o mielitis aislada), síndromes de afección del tallo cerebral, síndromes diencefálicos agudos, mielitis longitudinalmente extensa asociada a enfermedades autoinmunes y neuritis óptica o mielitis asociada. Esta última se presenta con grados variables de debilidad muscular o parálisis de los miembros, disfunción vesical o intestinal y, en el caso de afección al encéfalo, paro respiratorio<sup>(5)</sup>. La tomografía



axial computarizada no es útil en el diagnóstico de NMO, aunque puede ayudar a descartar otras patologías. La resonancia magnética puede mostrar alteraciones de la sustancia blanca, que son mayores, en menor número y de límites menos definidos comparados con las lesiones de la esclerosis múltiple. En la médula espinal, el hallazgo característico es lesión hiperintensa de localización central, con extensión longitudinal de por lo menos tres secciones vertebrales continuas<sup>(5,6)</sup>.

La NMO inicialmente se diagnosticó erróneamente como esclerosis múltiple, debido a la ausencia de un marcador biológico para diferenciar estas dos enfermedades. Después del descubrimiento del anti-AQ4, la comprensión de la patogénesis de la NMO ha mejorado considerablemente, ya que para confirmar el diagnóstico tienen alta especificidad (91%) y sensibilidad (73%). Su blanco, la aquaporina-4, es una proteína de la bomba de agua presente en la membrana plasmática de los astrocitos, nervios ópticos, superficie pial y epéndimo en contacto con el líquido cefalorraquídeo<sup>(2)</sup>. Se considera que la enfermedad se produce por un mecanismo citotóxico dependiente del complemento, que dirige a los macrófagos hacia sitios perivasculares. Estos macrófagos activados, junto a otras células, generan sustancias que contribuyen al daño no selectivo de la sustancia blanca, llevando a muerte de oligodendrocitos, pérdida de mielina y muerte neuronal<sup>(5)</sup>. Las altas concentraciones se correlacionan con la actividad, severidad de la enfermedad y mielitis a largo plazo<sup>(6)</sup>. También se ha hallado que la concomitancia con enfermedades autoinmunes aumenta la tasa de recaída. Sin embargo, el mecanismo que está involucrado en este hallazgo es desconocido<sup>(7)</sup>.

En el seguimiento evolutivo de la NMO, los pacientes pueden presentar secuelas funcionales incapacitantes. Es común la pérdida de visión cromática, alteración de la sensibilidad al contraste e intolerancia a la luz brillante, en pacientes con antecedentes de neuritis óptica. También es frecuente el desarrollo del efecto Pulfrich (visión estereoscópica diferente de los objetos, debido a retraso en la conducción en el nervio óptico afectado) y el fenómeno de Uhthoff (disminución visual transitoria en relación a la elevación de la temperatura corporal)<sup>(8,9)</sup>. Lo último es provocado por factores externos (temperatura ambiental alta y ducha de agua caliente) o

internos (fiebre, ejercicio intenso, menstruación, fatiga y estrés), pero ambos son más comunes en la esclerosis múltiple. Estas manifestaciones clínicas no corresponden a brote de la enfermedad, y mejoran con el descanso y la disminución de la temperatura corporal<sup>(8)</sup>. En la exploración de fondo de ojo, se puede apreciar atrofia óptica, y en la tomografía de coherencia óptica, adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas, como expresión de pérdida axonal en el nervio óptico. La condición también puede causar insuficiencia respiratoria neurogénica debido a la mielitis cervical -siendo la causa más frecuente de muerte-, pérdida de la movilidad de las extremidades y, en 60% de los casos, ceguera en al menos uno de los ojos<sup>(9)</sup>.

Con respecto a las complicaciones obstétricas, existe aumento de la frecuencia de abortos espontáneos después de la aparición clínica de NMO. Existen reportes que describen que la unión del anti-AQ4 al sincitiotrofoblasto de las vellosidades placentarias activa la vía clásica del complemento. Los depósitos de complemento producen alteraciones que conducen a la pérdida de la expresión de la aquaporina-4. Posteriormente, los neutrófilos infiltran la placenta, liberando elastasa y otras proteasas, que causan daño placentario. La necrosis en la placenta debido a inflamación severa causa muerte fetal o aborto espontáneo en modelos de roedores<sup>(10)</sup>. Se desconoce si la anti-AQ4 materna induce parto pretérmino o afecta el desarrollo neonatal, aunque los neonatos seropositivos no muestran déficit neurológico<sup>(11)</sup>.

Los datos sobre el tratamiento de embarazadas con NMO se limitan a pocos informes y los esquemas son similares que los de otras condiciones mediadas por anticuerpos, como la miastenia gravis. El tratamiento incluye 2 etapas: el manejo del ataque agudo y la terapia de mantenimiento. Los corticosteroides como mantenimiento generalmente se usan durante el embarazo a las dosis más bajas posibles. Dado que la placenta metaboliza la prednisolona y solo 10% cruza al feto a dosis menores de 20 mg, es el esteroide preferido. La exposición fetal a múltiples ciclos de corticosteroides conlleva a partos en edades gestacionales más tempranas, disminución del crecimiento fetal, circunferencia cefálica, peso al nacer y aumento de la duración del parto<sup>(12)</sup>. Esto puede deberse a que las altas concentraciones de cortisol materno pueden supe-



rar la barrera protectora placentaria, afectando el crecimiento fetal. Además, se debe considerar que el uso de corticoides se asocia con mayor riesgo de diabetes mellitus gestacional, aumento de la presión arterial e infecciones del tracto urinario. También pueden utilizarse durante la lactancia, ya que no existe evidencia de supresión suprarrenal neonatal durante la lactancia<sup>(4)</sup>.

Aunque la azatioprina está catalogada como categoría D, su uso parece ser seguro durante el embarazo-lactancia. El feto está relativamente protegido de los efectos secundarios, ya que el hígado inmaduro no expresa pirofosforilasa inosinato y no puede convertir metabolitos activos, pero se debe considerar la relación riesgos-beneficios. El micofenolato mofetilo es un agente de primera línea para la NMO, aunque es teratogénico y no debe utilizarse en el embarazo. Existen pocos casos de tratamiento con metotrexato, pero también está contraindicado en el embarazo-lactancia. La inmunoglobulina intravenosa se ha utilizado en el embarazo para tratar enfermedades inmunitarias y se considera segura, y existe experiencia en la prevención exitosa de recaídas. El intercambio de plasma también se puede usar si es necesario, y se ha demostrado que es seguro cuando se usa durante el embarazo. El rituximab es útil para tratar diferentes enfermedades autoinmunes, pero atraviesa la placenta, interfiere con el desarrollo de las células B fetales-neonatales y puede conducir a una deficiencia inmunitaria. Existen pocos datos sobre su uso durante el embarazo, pero la terapia materna temprana posparto podría prevenir las exacerbaciones después del parto<sup>(4)</sup>.

No parece ser necesario utilizar algún tratamiento especial en neonatos de madres con NMO. No obstante, se debe observar cuidadosamente a los neonatos, ya que existe la posibilidad de otras complicaciones. Además, parece que la lactancia materna no influye en la actividad de la enfermedad y no tiene efectos sobre la exacerbación o recurrencia<sup>(4,6,7)</sup>.

En general, el pronóstico es negativo, más aún cuando el tratamiento se ha iniciado después de haber existido frecuente actividad de la enfermedad, pues los pacientes suelen permanecer con muchas secuelas, incluso a pesar de recibir tratamiento durante las recaídas de la enfermedad<sup>(7)</sup>.

## CONCLUSIÓN

La NMO es una enfermedad cuya presentación clínica representa retos clínicos y su diagnóstico puede ser difícil debido a su similitud con la esclerosis múltiple. Es importante reconocer las características clínicas, radiológicas y de laboratorio durante el embarazo para realizar un diagnóstico adecuado, ya que el tratamiento inmunomodulador activo, rápido y temprano es esencial. Sin embargo, la información sobre su tratamiento durante el embarazo es escasa. Los riesgos que presenta la enfermedad aún no están claros, pero se debe considerar su aparición durante este periodo una amenaza para la vida de la madre y el feto/neonato, especialmente cuando existen lesiones extensas de estructuras neurológicas. El tratamiento debe iniciarse de forma inmediata para evitar las complicaciones durante el embarazo y continuarse durante el puerperio para evitar las exacerbaciones, recaídas y secuelas de la enfermedad a largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmun Rev.* 2018;17(3):195-200. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.001
2. Chan KH, Ramsden DB, Yu YL, Kwok KH, Chu AC, Ho PW, et al. Neuromyelitis optica-IgG in idiopathic inflammatory demyelinating disorders amongst Hong Kong Chinese. *Eur J Neurol.* 2009;16(3):310-6. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02376.x
3. Cabre P, Mejdoubi M, Jeannin S, Merle H, Plumelle Y, Cavillon G, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: a 2-year prospective multicenter study. *J Neurol.* 2018;265(4):917-925. doi: 10.1007/s00415-018-8771-5
4. Kaplan TB. Management of demyelinating disorders in pregnancy. *Neurol Clin.* 2019;37(1):17-30. doi: 10.1016/j.ncl.2018.09.007
5. Zhu R, Liu X, He Z. Widely spread corticospinal tracts lesions in a case of neuromyelitis optica. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;161:56-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.08.010
6. Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T, Nakashima I, Yokoyama K, Ikeguchi R, et al. Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 2016;22(11):1413-20.
7. Zare-Shahabadi A, Langroodi HG, Azimi AR, Sahraian MA, Harirchian MH, Baghbanian SM. Neuromyelitis optica and pregnancy. *Acta Neurol Belg.* 2016;116(4):431-8.
8. Sato DK, Lana-Peixoto MA, Fujihara K, de Seze J. Clinical spectrum and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: evolution and current status. *Brain Pathol.* 2013;23(6):647-60. doi: 10.1111/bpa.12087



9. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol.* 2010;17(8):1019-32. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x
10. Nour MM, Nakashima I, Coutinho E, Woodhall M, Sousa F, Revis J, et al. Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology.* 2016;86(1):79-87. doi: 10.1212/WNL.0000000000002208
11. Jurewicz A, Selmaj K. Relapse of neuromyelitis optica during pregnancy--treatment options and literature review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;130:159-61. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.12.023
12. Elfayomy AK, Almasry SM. Effects of a single course versus repeated courses of antenatal corticosteroids on fetal growth, placental morphometry and the differential regulation of vascular endothelial growth factor. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(11):2135-45. doi: 10.1111/jog.12466