

REPORTE DE CASO

Mujer con diagnóstico de novo de espectro de neuromielitis óptica con anticuerpos para AQP4 positivo. Un Reporte de Caso

Neiby Johana Rivera Rojas¹, Andrea Catalina Nassar Tobón^{1*}, Laura Angélica Caballero Amórtegui².

¹Especialista en Neurología Clínica, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá – Colombia.

²Residente de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Fundación Universitaria Juan N. Corpas. Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Introducción: Presentamos el caso de una paciente de 55 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial, quien presentó un cuadro de deterioro visual bilateral de 2 meses de evolución, con posterior presencia de un síndrome motor y sensitivo del hemicuerpo derecho asociado a compromiso de tórax y abdomen; las imágenes de resonancia magnética (RM) de cerebro, orbitas, columna cervical y torácica simple y con medio de contraste mostraron una neuritis óptica bilateral severa, asociado a mielopatía cervical longitudinalmente extensa de carácter inflamatorio, hallazgos sugestivos de un espectro de neuromielitis óptica (NMO), por lo que se llevó a toma de punción lumbar que mostró un líquido cefalorraquídeo (LCR) con pleocitosis neutrofílica, AQP4 positiva, glucosa y proteínas normales. Recibió manejo con corticoides a altas dosis asociado a plasmaféresis con mejoría parcial de los síntomas; posteriormente se dio de alta, para inicio de manejo inmunomodulador con Rituximab, de forma ambulatoria.

Objetivo: Describir un caso y las características clínicas generadas en una paciente con neuromielitis óptica, su diagnóstico, tratamiento, evolución y pronóstico.

Método: Se realizó una revisión de la historia clínica y extracción de datos previa firma de consentimiento informado, posteriormente se hizo una búsqueda de artículos de revisión bibliográfica en PubMed, SCIELO, ProQuest, usando descriptores de Ciencias de la Salud (DeCs) y términos MeSH: reportes de caso, publicaciones y revisiones. Se usaron artículos comprendidos entre 2006 al 2018.

Resultados: Se documentó la presentación clínica, el diagnóstico, evolución y tratamiento de acuerdo con el manejo dado.

Discusión: Al enfrentarnos a un cuadro de una paciente con neuromielitis óptica, podemos encontrar diferentes espectros clínicos, evolución y respuestas al tratamiento.

Palabras clave: neuritis óptica bilateral, mielopatía cervical longitudinalmente extensa, espectro de neuromielitis óptica.

ABSTRACT

Woman with a novo diagnosis of optic neuromyelitis spectrum with antibodies to AQP4 positive. A Case Report.

Introduction: We present the case of a 55-year-old patient, with a history of arterial hypertension, who presented a 2-month history of bilateral visual impairment, with subsequent presence of a motor and

sensory syndrome of the right hemibody associated with chest involvement and abdomen; Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, orbits, cervical and thoracic spine simple and with contrast medium showed severe bilateral optic neuritis, associated with longitudinally extensive cervical myelopathy of an inflammatory nature, findings suggestive of a spectrum of neuromyelitis optica (NMO), for which a lumbar puncture was taken that showed cerebrospinal fluid (CSF) with neutrophilic pleocytosis, positive AQP4, glucose and normal proteins. He received management with high-dose corticosteroids associated with plasmapheresis with partial improvement of symptoms; Later, he was discharged to start immunomodulatory management with Rituximab, on an outpatient basis.

Objective: Describe a case and the clinical characteristics generated in a patient with optic neuromyelitis, its diagnosis, treatment, evolution and prognosis.

Method: A review of the clinical history and data extraction was carried out after signing the informed consent, then a search was made for bibliographic review articles in PubMed, SCIELO, ProQuest, using Health Sciences descriptors (DeCs) and MeSH terms: Case reports, publishing, reviews. Articles from 2006 to 2018 were used.

Results: The clinical presentation, diagnosis, evolution and treatment were documented according to the management given.

Discussion: When faced with a picture of a patient with optic neuromyelitis, we can find different clinical spectra, evolution and response to variable treatment.

Keywords: Longitudinally extensive optic neuritis, longitudinally extensive cervical myelopathy, optic neuromyelitis spectrum.

*Autor de correspondencia:
Nassar Tobón Andrea Catalina
andrea-nassar@juanncorpas.edu.co

Como citar: Rivera Rojas, N., Nassar Tobón, A., & Caballero Amórtegui, L. (2021).
Mujer con diagnóstico de novo de espectro de neuromielitis óptica con anticuerpos
para AQP4 positivo. Un Reporte de Caso. Revista Cuarzo, 27(1), 35-44.

Recibido: 29 de diciembre de 2020
Aceptado: 7 de mayo de 2021
Publicado: 30 de junio de 2021

Doi: <https://doi.org/10.26752/cuarzo.v27.n1.521>



License creative
Commons

I. INTRODUCCIÓN

El espectro de neuromielitis óptica (NMO) son un grupo de enfermedades autoinmunes caracterizadas por compromiso inflamatorio del nervio óptico, la médula espinal y el sistema nervioso central.

La nueva evidencia ha mostrado un papel clave de los autoanticuerpos contra la inmunoglobulina G de aquaporina-4 (IgG-AQP4) en la patogénesis de la NMO, por lo que se han adoptado nuevos criterios de clasificación y diagnóstico, con el fin de facilitar la identificación temprana y mejorar el manejo de estas condiciones.

El diagnóstico de NMO se basa en características clínicas, de laboratorio y neuroimágenes. El tratamiento estándar es con esteroides, y medicamentos inmunosupresores, que tiene como objetivo controlar la gravedad de los ataques agudos y prevenir las recaídas de la enfermedad.

Esta revisión ofrece una actualización de los últimos conocimientos del espectro de NMO, enfatizando en los criterios diagnósticos, enfoques terapéuticos actuales y futuros.

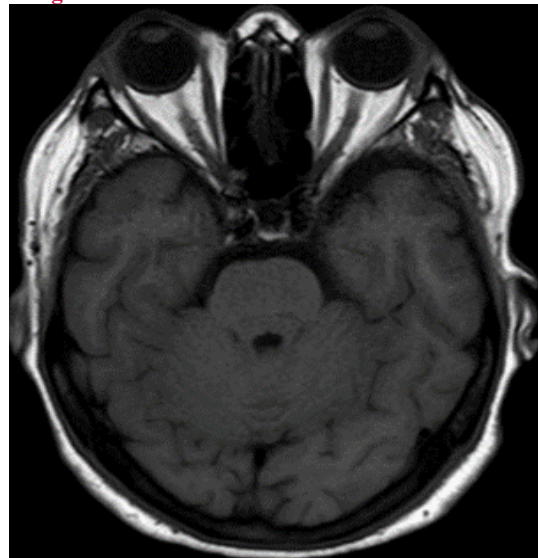
II. CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 55 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial con buena adherencia farmacológica, quien presentó cuadro progresivo de 2 meses de evolución, que inició posterior a trauma contundente en ojo derecho, asociado a dolor ocular, requiriendo valoración por oftalmología, quienes consideraron que cursaba con neuritis óptica derecha, por lo que recibió manejo con corticoide en gotas y antiinflamatorio, sin mejoría después del tratamiento. Al ingreso hospitalario manifestó 20 días de compromiso motor y sensitivo del hemisferio derecho asociado a compromiso de abdomen y tórax, sin episodios previos. En la valoración neurológica de ingreso, se encontró agudeza visual (AV) del ojo derecho (OD) a cuenta a cuenta dedos a 10 cm y ojo izquierdo (OI) con AV 20/100; la pupila del OD con defecto pupilar aferente relativo, el OI con escotoma central y desaturación al rojo; al fondo de ojo atrofia óptica bilateral. Al examen motor con leve espasticidad del hemisferio derecha, fuerza de 4/5 e hiperreflexia generalizada, respuestas plantares neutras bilaterales, e hipoestesia fascio-braquio-crural derecha. Por los hallazgos anteriormente descritos se consideró que cursaba con una neuritis óptica (NO) bilateral severa, asociada a mielopatía inflamatoria de probable etiología desmielinizante, por lo que se realizó RM de cerebro (Imágenes 1a, 1b, 1c), orbitas (Imágenes 2a, 2b), columna cervical (Imágenes 3a, 3b, 3c), y torácica simple y con medio de contraste que evidenciaron una NO bilateral severa con realce de los nervios ópticos de forma asimétrica, y una mielopatía cervical longitudinalmente extensa de carácter inflamatorio con realce tras el medio de contraste; se realizó punción lumbar, con LCR que mostró pleocitosis neutrofilica, AQP4 positiva en 55.6 U/ml (negativo <3 U/ml),

con bandas oligoclonales patrón tipo 1, glucosa y proteínas normales (Tabla 1). Así mismo se tomó perfil autoinmune que reportó ANAS positivos 1/320, patrón moteado. El cuadro clínico y los estudios realizados cumplían los criterios diagnósticos para espectro de NMO, por lo que se dio manejo con metilprednisolona en bolos, 1 gramo intravenoso día, por 5 días con discreta mejoría de la AV del OI en 20/70. Por refractariedad al manejo con esteroides, recibió 7 sesiones de plasmaféresis, como efecto adverso presentó rash, requiriendo cambio a albúmina (4 sesiones), sin mejoría de la AV, pero con incremento de la fuerza. La paciente fue dada de alta, para continuar manejo ambulatorio con rituximab.

Imágenes de RM de cerebro simple 1a, 1b, 1c. Se observa secuencias con información T1 (1a), T2 (1b) y FLAIR (1c) en cortes axiales sin hallazgos anormales

Imagen: 1a

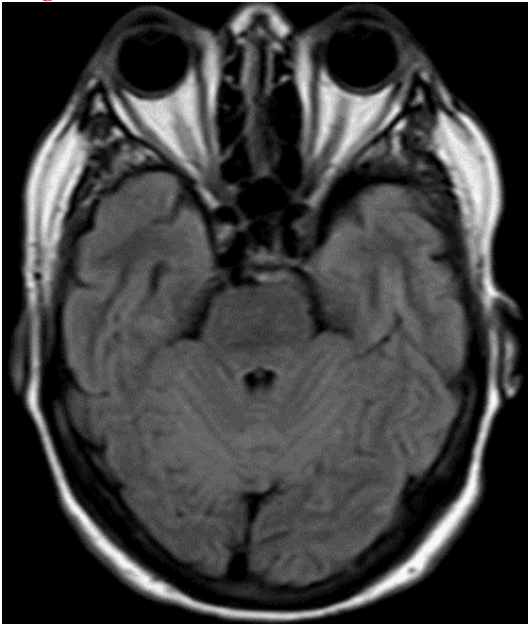


Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

Imagen: 2b

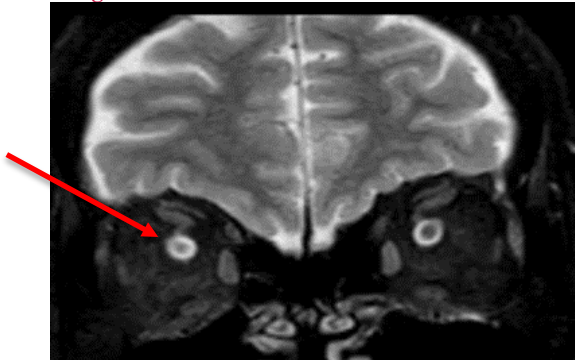


Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

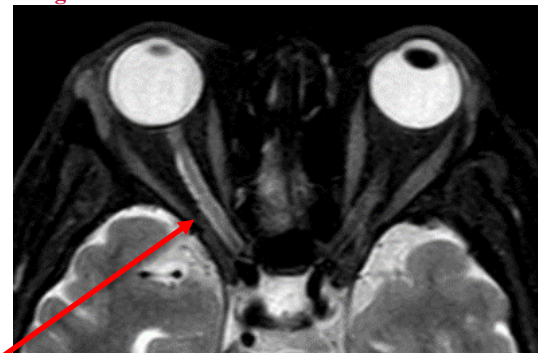
Imagen: 2c

Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

Imágenes de RM de órbitas simple 2a y 2b. Se observan aumento en la intensidad de señal en imágenes con información T2, en corte coronal (2a) y axial (2b), de los nervios ópticos con franco predominio derecho, compatible con neuritis óptica severa.

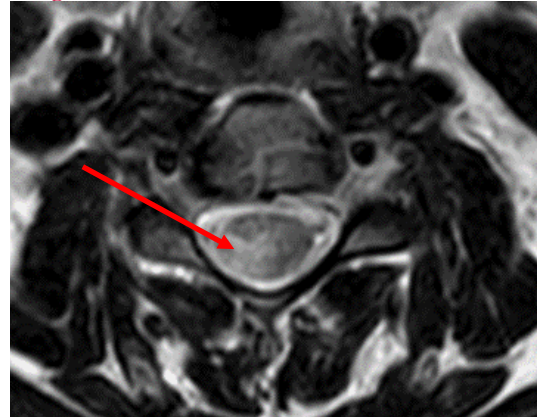
Imagen: 2a

Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

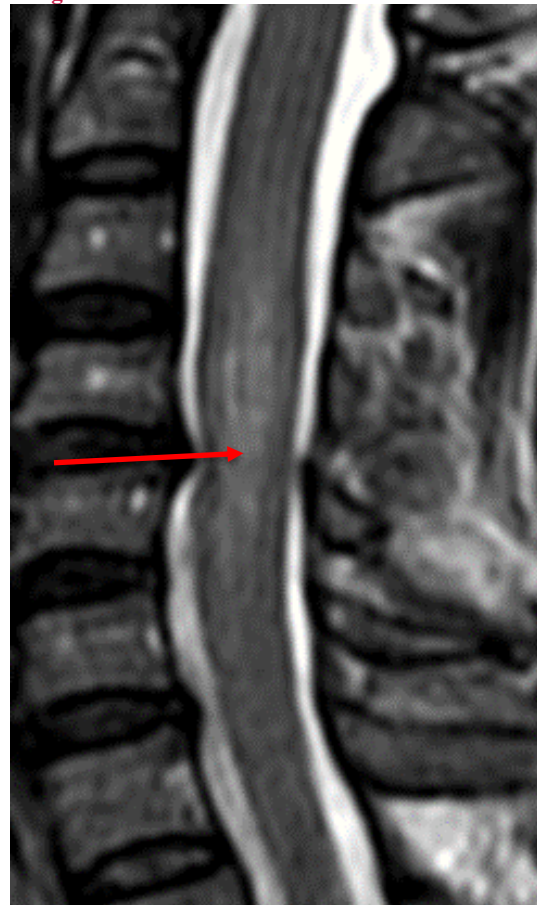
Imagen: 2b

Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

Imágenes de RM de columna cervical simple y con medio de contraste 3a, 3b, 3c. Se observa aumento en la intensidad de señal de las imágenes con información T2 en los cortes axial (3a) y sagital (3b), del cordón medular de las metámeras C3 a C6; y en la imagen sagital con información T1 con gadolinio (3c) se evidencia importante realce con el medio de contraste, compatible con mielopatía cervical inflamatoria longitudinalmente extensa.

Imagen: 3a

Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

Imagen: 3b

Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

Imagen: 3c



Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

Tabla 1: Características del LCR

Punción Lumbar	Resultado
Presión	10cm H2O
Aspecto	Límpido
Proteínas	63
Color	39.9
Leucocitos	15 mm ³
Neutrófilos	92%
Linfocitos	8%
Hemáties	1 mm ³ (100% frescos)

Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

III. DISCUSIÓN

La definición de neuromielitis óptica y trastorno del espectro NMO ha evolucionado en los últimos 150 años desde la descripción inicial de un síndrome asociado a un proceso inflamatorio del sistema nervioso central (SNC), caracterizado por episodios de desmielinización inmunomediada y daño axonal que afecta principalmente el nervio óptico de forma severa, así como lesión de la médula espinal (1,2). Esta patología fue reconocida por primera vez como enfermedad de Devic después de un informe seminal en el año 1894 (3).

Inicialmente fue considerada una enfermedad relacionada con la esclerosis múltiple (EM), sin embargo, desde el descubrimiento del anticuerpo biomarcador de este síndrome se logró realizar una distinción diagnóstica y terapéutica.

La NMO es un síndrome inflamatorio del SNC a menudo asociado con anticuerpos de inmunoglobulina G de acuaporina-4 en suero (4).

En 2007, los pacientes que presentaron, como debut, las formas de NMO como mielitis longitudinalmente extensa recurrente (MLER) o neuritis óptica con suero IgG-AQP4 fueron categorizados como trastornos del espectro NMO y considerados de alto riesgo de recurrencia. Las características clínicas centrales de los pacientes con NMO con IgG-AQP4 incluyen síndromes o lesiones de la médula espinal, nervio óptico, tallo encefálico, diencéfalo, área postrema y compromiso a nivel cerebral en imágenes de resonancia magnética (5).

Las investigaciones epidemiológicas, basadas en poblaciones caucásicas y asiáticas sugieren que la prevalencia de NMO es baja, estimada en 0.3-4.4 por 100,000 habitantes (4).

La NMO representa un pequeño porcentaje de enfermedades desmielinizantes en pacientes caucásicos (1-2%), pero una proporción mucho mayor en los asiáticos (20-48%) (6). Sin embargo, la prevalencia real puede ser mayor, debido a que aproximadamente el 30% a 40% de los casos de NMO fueron erróneamente diagnosticados como EM. La edad de presentación de la enfermedad por lo habitual oscila entre los 35 y 45 años, sin embargo, se han reportado casos en niños y población mayor de 60 años. Con respecto a la edad, su prevalencia aumenta en mujeres seropositivas (9:1-10:1), y son más altos que pacientes seronegativos (2:1). La NMO suele ser esporádica, aunque algunos casos familiares, han sido reportados (7,8).

Los anticuerpos de glucoproteína oligodendrocítica de mielina sérica (GOM) se han informado en un pequeño número de pacientes que manifiestan características clínicas de NMO (4). Casi todos estos pacientes son seronegativos para IgG-AQP4 y puede ser en más jóvenes, prevalece en hombres y son menos propensos a recaídas en comparación con pacientes seropositivos a IgG-AQP4 (8).

Inmunopatogénesis de NMO

Función IgG-AQP4. El trastorno del espectro NMO se caracteriza por la presencia en sangre de la IgG-AQP4, la cual puede penetrar la barrera hematoencefálica (BHE) y reaccionar con AQP4 ubicada en los podocitos de los astrocitos, permitiendo el reclutamiento y activación del complemento, para producir citotoxicidad dependiente del complemento (4).

La IgG-AQP4 es principalmente IgG1 y se ha visto que su activación genera la estimulación de células efectoras, como las células asesinas naturales que inducen citotoxicidad dependiente de anticuerpos, lo que permite el daño de los astrocitos. La asociación de IgG-AQP4, resulta en la disfunción del astrocito, generando movimiento del agua a nivel cerebral, cicatrización de la glía y neuroexcitación (9).

Este proceso conduce a la activación del complemento y de citocinas derivadas de astrocitos que aumentan la actividad inflamatoria de los eosinófilos, neutrófilos y macrófagos, dando

lugar a más daño de la BHE y facilitando la entrada de IgG-AQP4 en el SNC. Además, la degranulación celular inflamatoria y el daño por astrocitos inducen lesiones secundarias de oligodendrocitos, resultando en pérdida acelerada de la vaina de mielina, lesión axonal, y déficits neurológicos asociados (7).

En consecuencia, la NMO se caracteriza por cambios patológicos que incluyen la pérdida de astrocitos, la vaina de mielina, lesión axonal, acumulación perivascular de IgG-AQP4 y componentes del complemento activado, macrófagos y acumulación e infiltración inflamatoria con granulocitos (6).

La detección de IgG-AQP4 es menos sensible en líquido cefalorraquídeo que en suero, lo que sugiere que una gran proporción de IgG-AQP4 se origina en los tejidos linfoides periféricos (4).

La penetración de IgG-AQP4 en el SNC requiere una presencia crítica del gradiente de AQP4 en suero/LCR para alcanzar un nivel patogénico que conduce al proceso inflamatorio que acompaña esta patología.

La prueba en suero de IgG-AQP4 es el método más eficaz de diagnóstico seropositivo de NMO (10). Se ha observado que los títulos de IgG-AQP4 muestran una correlación positiva, más fuerte con actividad de la enfermedad antes de las recaídas que durante la remisión (11). Sin embargo, la IgG-AQP4 sérica no es un indicador preciso de la gravedad de la astrocitopatía (12).

El daño astrocítico puede reflejarse con mayor precisión por los niveles elevados de LCR de la proteína ácida fibrilar glial (PAFG), que están relacionadas con la gravedad clínica y el proceso patológico primario en NMO (4).

Durante la recaída, el nivel de PAFG de LCR en NMO fue significativamente más alto que el de esclerosis múltiple (EM), mientras que los niveles de proteína de unión a mielina (PBM) y el neurofilamento de la cadena pesada (NF-H) fue similar en las dos condiciones. Posterior al tratamiento se ha observado una disminución de la concentración de la PAFG en LCR, mientras que el nivel de PBM en LCR se mantuvo alto (13). Existe evidencia que informa que la estructura supramolecular de AQP4 en el SNC es diferente de la del músculo esquelético, lo que podría explicar la diferencia en susceptibilidad a NMO entre tejidos que expresan AQP4 (14).

Función linfocitaria. Las células B desempeñan diversas funciones en NMO, incluida la presentación de antígenos, producción de citocinas pro y antiinflamatorias, y generación de inmunoglobulinas (15). La IgG-AQP4 en los pacientes con NMO generalmente se producen por una subpoblación de células B con el fenotipo CD19 (int), CD27 (alto), CD38 (alto), que está elevado en sangre periférica durante la recaída de NMO y muestra características morfológicas similares a las de los plasmablastos (PB) (16).

La reacción inicial de las células B puede ocurrir en los ganglios linfáticos drenantes o no drenantes del SNC, como las células B y T específicas de AQP4 que viajan entre los ganglios linfáticos. Una vez la presentación de autoantígenos se activa por las células presentadoras de antígeno (CPA), como las células dendríticas (CD) y los macrófagos en el espacio perivascular, plexo coroideo o leptomeninges, los astrocitos pueden activarse movilizando células T hacia el SNC (17).

Los estudios han indicado que las células T específicas de AQP4 de pacientes con NMO exhibe dominación Th17 (18). Además, altos niveles de citocinas relacionadas con Th17, incluidas la interleucina-21 (IL-21), IL-23 y VIL-17, estuvieron presentes en sueros de pacientes con NMO (18). La liberación de citocinas relacionadas con Th17 en pacientes con NMO, se relacionó con resistencia a los glucocorticoides y por ende, ello favorece un mayor deterioro neurológico (19).

Manifestaciones Clínicas y diagnóstico

La NMO generalmente afecta a adultos jóvenes, con un promedio de edad entre 32.6 a 45.7 años, de predominio en mujeres. En un estudio realizado en caucásicos del sur de Dinamarca, las estadísticas oscilaron entre 68% y 88% de la población (20). Sin embargo, los casos de aparición de enfermedades en los ancianos y durante la infancia se han descrito (21).

Clínica típica. La presentación de NMO es con neuritis óptica aguda (bilateral severa) y/o mielitis transversa longitudinalmente extensa (22). La neuritis óptica constituye un compromiso inflamatorio del nervio óptico con un severo deterioro de la agudeza visual que puede conducir a ceguera asociada a dolor ocular.

La mielitis transversa es una enfermedad inflamatoria que involucra tres o más segmentos vertebrales contiguos, también llamada mielitis transversa longitudinalmente extensa, que generalmente se presenta con varios síntomas que incluyen síntomas motores, sensitivos o de los esfínteres. El curso recurrente de la enfermedad es la presentación más típica, representa aproximadamente el 90% de NMO (22). Por otro lado, se encuentra el curso monofásico, se presenta el 10% de los casos, es poco frecuente y se caracteriza por NO y MLER.

El curso monofásico generalmente afecta a los pacientes jóvenes y no tiene distinción con el género; tiene una asociación menos frecuente con otras enfermedades autoinmunes y una menor prevalencia de anticuerpos IgG-AQP4 en suero (22).

Criterios diagnósticos para NMO. El panel de consenso que estableció los nuevos criterios diagnósticos para NMO recomienda 5 años o más de tiempo libre de recaídas antes de hacer un diagnóstico de curso monofásico. En pacientes con un curso recidivante, después de la primera aparición de NMO, las recaídas pueden ocurrir dentro de un año (60% de pacientes) o hasta tres años (90% pacientes) o más años, y presentan un

curso típicamente progresivo que conduce al desarrollo de discapacidades persistentes (23, 24).

En el 2015, se realizó el consenso de los criterios diagnósticos del espectro de NMO y son los que se mantienen hasta la actualidad (5).

Estos criterios nuevos y actualizados han adoptado el término más amplio de NMO a NMOSD para incluir pacientes con manifestaciones clínicas limitadas o poco frecuentes (Tabla 2). Así mismo, han clasificado NMOSD en dos subtipos basados en el papel de los IgG-AQP4 en la patogénesis de la enfermedad: NMOSD con IgG-AQP4 (NMOSD-AQP4), y NMOSD sin IgG-AQP4 o con estado desconocido de IgG-AQP4. Conforme según los criterios diagnósticos, NMOSD-AQP4 se refiere a pacientes con:

1. Al menos una de las seis características clínicas principales de NMOSD que confirme la afectación del nervio óptico, la médula espinal, medular dorsal, tallo cerebral, diencefalo o cerebro.
2. IgG-AQP4 positiva.
3. Exclusión de diagnósticos alternativos.

Se diagnóstica NMOSD sin IgG-AQP4 o con IgG-AQP4 desconocido, según los mismos criterios internacionales, basados en:

1. Al menos dos de las seis características clínicas principales de NMOSD:
 - A) Al menos uno tiene que ser neuritis óptica, mielitis aguda o síndrome de área postrema.
 - B) Diseminación en el espacio de las lesiones con características clínicas relacionadas.
 - C) Características típicas en RM.
2. Prueba de AQP4-IgG negativa o no disponible.
3. Exclusión de diagnósticos alternativos

Esta nueva clasificación tiene como objetivo ampliar la posibilidad de diagnóstico temprano en pacientes con manifestaciones clínicas atípicas asociado a hallazgos serológicos e imagenológicos. Se ha demostrado que el 15% de los pacientes con NMO presentan síntomas neurológicos que indican encefalopatía, alteración del tallo cerebral, disfunción hipotalámica y, rara vez, afectación muscular (5). Otros pacientes pueden presentar náuseas, vómitos o hipo intratable, respiración neurogénica aguda que conduzca a falla ventilatoria o muerte, disfunción visual, incluyendo diplopía, nistagmo, trastornos auditivos y del equilibrio (5, 25). Otros síntomas en pacientes con NMOSD son debilidad facial, narcolepsia, obesidad, hipotensión, bradicardia, hipotermia y neuralgia periférica (26).

Tabla 2: Características clínicas centrales de NMOSD y hallazgos adicionales de RM.

Características clínicas principales	Hallazgos de resonancia magnética
1. Neuritis óptica	Imagen cerebral normal o lesiones inespecíficas de la sustancia blanca, nervio óptico con lesión hiperintensa en T2 o T1 con gadolinio con realce que se extiende sobre la mitad del nervio óptico involucrando el quiasma
2. Mielitis aguda	Mielitis longitudinalmente extensa (MLE), que se extiende ≥ 3 segmentos contiguos o ≥ 3 segmentos contiguos de atrofia focal de la médula espinal en pacientes con historia compatible con mielitis aguda.
3. Síndrome del área postrema	Lesiones de médula dorsal/área postrema.
4. Síndrome del tronco encefálico agudo	Lesiones del tallo encefálico periependimario.
5. Narcolepsia sintomática o síndrome clínico agudo diencefálico con NMOSD	Lesiones típicas de resonancia magnética diencefálica.
6. Síndrome cerebral sintomático con NMOSD	Lesiones típicas de resonancia magnética diencefálica.

Fuente: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optic spectrum disorders. Neurology. 2015; 14:85(2):177-89

El compromiso del tallo cerebral y el hipotálamo se ha asociado con frecuencia a positividad para anticuerpos IgG-AQP4 y lesiones típicas de resonancia magnética en el cerebro (25).

Hallazgos en resonancia magnética. La resonancia magnética muestra alteraciones de la sustancia blanca, las lesiones predominan en los sitios donde se cuenta con alta expresión de AQP4, como la sustancia blanca subcortical y profunda en pacientes con NMOSD (Tabla 3) (27, 28).

Curiosamente, las lesiones cerebrales se detectan por resonancia magnética en aproximadamente 89% de los pacientes con NMOSD-AQP4 (29, 30). En particular, las técnicas de resonancia magnética sirven para evaluar la posibilidad de diagnósticos diferenciales con otras enfermedades autoinmunes y en especial la EM (30).

Tabla 3: Características imagenológicas

Ubicación de la lesión	Función de resonancia magnética
Médula espinal	- Compromiso de la médula espinal longitudinalmente extenso (≥ 3 segmentos vertebrales). - Compromiso de la sustancia gris, hipointensidad en T1 (lesiones agudas).
Nervio óptico	- Compromiso bilateral, extenso que involucra el quiasma óptico.
Cerebro	- Lesiones periependimarias que rodean los ventrículos. - Lesiones tumefactivas hemisféricas. - Compromiso de las vías corticoespirales

Fuente: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optic spectrum disorders. Neurology. 2015; 14:85(2):177-89.

La resonancia magnética de órbitas con frecuencia muestra engrosamiento de la vaina nerviosa, similar a los cambios descritos en pacientes con EM, sin embargo, cuenta con mayor afectación de la región posterior del nervio óptico incluyendo el quiasma, así como compromiso bilateral simultáneo, hallazgo que facilita realizar un adecuado diagnóstico diferencial de NMO (31). Otro grupo de pacientes puede tener imágenes de RM dentro de límites normales (32).

Laboratorios adicionales. Otros estudios incluyen la toma de potenciales visuales evocados multifocales, campo visual, agudeza visual y la tomografía de coherencia óptica (TCO) (33).

Varios estudios apoyan la utilidad clínica de la TCO (un método simple, no invasivo y repetible) para evaluar el daño del tejido del nervio óptico y además sugieren que este método diagnóstico puede ser útil para controlar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Además, la TCO puede ser útil para el diagnóstico diferencial de NMO con EM. De hecho, los pacientes con NMO muestran un adelgazamiento más severo de la capa de fibra nerviosa retiniana y la capa de células ganglionares, frecuentemente asociadas con edema macular (33, 34).

Los niveles de IgG-AQP4 son altamente sensibles (73%) y específicos (91%) para los casos de NMOSD típicos y atípicos y puede detectarse en sueros de la mayoría de los pacientes (68% -91%); también en NO y MLE poco frecuentes o recurrentes asociados a enfermedades autoinmunes (35, 36, 37).

Los niveles séricos de IgG-AQP4 son un biomarcador útil para controlar las actividades de la enfermedad y respuesta al tratamiento (38, 39). Los biomarcadores en pacientes seronegativos IgG-AQP4, tales como AQP1-IgG y glucoproteína oligodendrocítica de mielina (GOMIgG), se han detectado en 10-25% de los casos (40- 42).

El LCR es actualmente limitado, ya que la pleocitosis (>50 leucocitos por mililitro), alto nivel de neutrófilos o eosinófilos (>5 por mililitro), la pérdida de proteínas y la pérdida de bandas de IgG oligoclonales pueden ser consideradas como criterios de apoyo diagnóstico. La proteína ácida fibrilar glial (PAFG) del LCR se ha sugerido en la evaluación como biomarcador de diagnóstico adicional en NMOSD; de hecho, es mayor durante las recaídas y se correlaciona con daño por discapacidad, calificado con la escala de estado de discapacidad expandida (EDSS) a los 6 meses de seguimiento, lo que sugiere que es un marcador específico de lesión por oligodendrocitos (43, 44).

Técnicas avanzadas de resonancia magnética, como la espectroscopía por RM, imágenes de tensor de difusión, imágenes de transferencia de magnetización, resonancia magnética volumétrica cuantitativa y resonancia magnética de campo ultra alto, están actualmente bajo investigación y podrían inducir una mejora en el diagnóstico temprano y monitoreo de NMOSD, permitiendo un análisis cuantitativo

para la evaluación de las lesiones del sistema nervioso central y periférico (45).

Tratamiento

El tratamiento va dirigido a intervenir en situaciones clínicas distintas. Un panorama es el tratamiento de los ataques agudos y el otro, es la prevención de recaídas, o tratamiento de mantenimiento. Varios estudios informan que un rápido diagnóstico y tratamiento de los casos monofásicos permiten un mejor resultado a largo plazo y cinco años de tasa de supervivencia más alta que la de los pacientes con recurrencias (46).

Tratamiento del ataque agudo. Los ataques agudos de NMO son generalmente severos, generando una alta morbilidad (discapacidad debido a secuelas acumulativas) y también pueden ser fatales. Para reducir la gravedad de un ataque agudo, la primera línea de acción con la cual se cuenta es con los corticosteroides en dosis altas, típicamente metilprednisolona intravenosa 1 g/día por 3 a 5 días, seguido por un curso de disminución gradual de los esteroides orales para evitar recaídas tempranas. Para aquellos pacientes que no responden adecuadamente al enfoque de esteroides, la plasmaféresis es el tratamiento de elección. El intercambio plasmático (PLEX) se realiza habitualmente por cinco sesiones. Algunas publicaciones recientes también sugieren realizar PLEX desde el principio, junto con corticoesteroides, especialmente en pacientes quienes presentan una recaída y antecedentes de respuesta positiva a PLEX (47). Bonnan y sus colegas demostraron retrospectivamente que los pacientes que reciben esteroides más PLEX tienen una disminución significativa de las puntuaciones de EDSS en comparación con pacientes que reciben esteroides solos (50).

Recientemente, Abboud y sus colegas mostraron que el 65% de los pacientes que reciben los esteroides más PLEX tienen un EDSS estable o mejorado después de la recaída, en comparación a solo el 35% de los pacientes tratados con esteroides solos (47).

Tratamiento de mantenimiento. Es fundamental reducir la frecuencia de recaídas para reducir la morbilidad y la mortalidad. La terapia de mantenimiento en NMO debe ser agresiva a través de una serie de terapias inmunosupresoras (tabla 4), más comúnmente rituximab, micofenolato de mofetilo (MM) y azatioprina (AZT), pero también mitoxantrona, metotrexato y ciclofosfamida (49). Dos estudios recientes de Mealy, et al y Torres et al., sugieren que el rituximab podría inducir una mayor reducción en las tasas anuales de recaída y que hasta el 50% de los pacientes que reciben este tratamiento pueden volverse libres de recaídas (50,51). Sin embargo, ambos estudios están limitados por el diseño retrospectivo, el pequeño tamaño de muestra y la presencia de varios factores de confusión, como los tratamientos concomitantes (corticoides).

Nuevas Terapias. En la actualidad existen diferentes agentes

dirigidos a marcadores humorales y que tiene como finalidad ser el tratamiento a largo plazo de pacientes con clínica grave y que no responden a terapia estándar.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el receptor de IL-6, usado en artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil (52). Tocilizumab reduce la supervivencia de los plasmoblastos y la producción de AQP4 (53). La seguridad y eficacia de tocilizumab en pacientes con NMOSD está actualmente bajo investigación en dos ensayos de fase III.

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que neutraliza la proteína C5 del complemento y previene la activación de la cascada del complemento en el SNC (54, 55).

Los resultados de un estudio clínico prospectivo abierto muestra que eculizumab reduce la frecuencia de recaídas y mejora las discapacidades evaluadas por EDSS (54).

Aquaporumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que es compuesto por una porción Fc que se une fuertemente a AQP4 y una porción Fc amputada que bloquea la activación de la cascada del complemento, reduciendo el daño celular (56).

Se ha demostrado que el tratamiento con aquaporumab inhibe el desarrollo de lesiones cerebrales en un modelo de ratón con NMO (55). Esta droga sería una novedosa estrategia terapéutica, dado que a la fecha no se han documentado efectos secundarios.

Otras estrategias terapéuticas para atacar la inflamación celular en NMOSD se encuentra actualmente en estudio, de ellos cabe mencionar el Silvestat, que se usa en Japón para tratar el síndrome de dificultad respiratoria aguda; es una molécula involucrada en migración de neutrófilos y fagocitosis (57). De hecho, la elastasa de neutrófilos se ha demostrado que, junto con otras citocinas Th17, está elevado en pacientes con NMOSD. El tratamiento con silvestat redujo la inflamación tanto en la médula espinal como en los nervios ópticos en el modelo animal (58, 59). En ratones tratados con inyección intracerebral de Ac-AQP4, el tratamiento con antihistamínicos, como la cetirizina, también reduce la carga de lesión mediada por Ac-AQP4 y la infiltración de eosinófilos (60). Finalmente, una estrategia terapéutica potencial intrigante en NMOSD es restablecer la tolerancia inmune mediante la vacunación con ADN, la vacunación con células T, células dendríticas tolerogénicas y estrategias de acoplamiento de péptidos, pero a pesar de la fuerte justificación, hasta la fecha no se informa evidencia clínica (61, 62).

IV. CONCLUSIÓN

El espectro de neuromielitis óptica es un trastorno autoinmune e inflamatorio severo que afecta los nervios ópticos y la médula espinal. Al menos dos tercios de los casos están asociados con

anticuerpos contra la AQP4-IgG y el daño mediado por el complemento al sistema nervioso central. Aunque su prevalencia es baja, el rápido y agresivo deterioro, a menudo con discapacidad dada por parálisis y ceguera, ha motivado un desarrollo en el campo diagnóstico y terapéutico en la última década. Del diagnóstico temprano dependerá el tratamiento oportuno que genere un impacto en la calidad de vida y disminuya las secuelas permanentes. Los nuevos tratamientos tienen como objetivo reducir la frecuencia de recaídas y mejorar la discapacidad; es así como nuevos medicamentos especialmente los anticuerpos monoclonales como el rituximab (anti-CD20), la sartralizumab (anticuerpo anti-receptor de interleuquina 6) y el eculizumab (anticuerpo anti-complemento 5) han dado resultados prometedores en los ensayos clínicos. Sin embargo, aún faltan más estudios que involucren una mayor cantidad de pacientes y un seguimiento a largo plazo para lograr mejorar los resultados funcionales.

Conflicto de Intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consentimiento para Publicación: Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente para la publicación de este reporte de caso, y las imágenes que lo acompañan. Una copia del consentimiento por escrito está disponible para revisión.

Abreviaturas

RM: resonancia magnética.
NMO: neuromielitis óptica.
LCR: líquido cefalorraquídeo.
OD: ojo derecho.
OI: ojo izquierdo.
AV: agudeza visual.
NO: neuritis óptica.
EM: esclerosis múltiple.
SNC: sistema nervioso central.
IgG-AQP4: inmunoglobulina G de aquaporina-4 en suero.
MLER: mielitis longitudinalmente extensa recurrente.
MLE: Mielitis longitudinalmente extensa.
GOM: glucoproteína oligodendrocítica de mielina sérica.
PAFG: proteína ácida fibrilar glial.
PB: plasmablastos.
CPA: células presentadoras de antígeno.
CD: células dendríticas.
EDSS: escala de estado de discapacidad expandida.
MM: Mofetilo.
AZT: Azatioprina.
PLEX: intercambio plasmático

Agradecimientos: Los autores quieren agradecer al grupo de docencia e investigación, a la dirección científica y general del Hospital Universitario Clínica San Rafael, así como al departamento de medicina interna por su apoyo en el manuscrito de este documento.

Consentimiento para publicación: Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente para la publicación de este reporte de caso, y las imágenes que lo acompañan. Una copia del consentimiento por escrito está disponible para revisión.

Contribuciones de los autores: Todos los autores participaron en el cuidado del paciente, redactaron, revisaron y aprobaron el manuscrito final.

Fondos: Esta investigación fue financiada por los investigadores.

REFERENCIAS

- Jarius S, Wildemann B. An early case of neuromyelitis optica: on a forgotten report by Jacob Lockhart Clarke, FRS. *Mult Scler*. 2011; 17(11):1384-1386.
- Devic C. Myelite subaigue compliquee de nevríte optique. *Bull Med*. 1894; 35:18-30.
- Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*. 2013; 10:8.
- Yan Wu, Lianmei Zhong, Jia Geng. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 27:412-418.
- Wingerchuk D, Banwell B, Bennett J, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al., International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015; 14;85(2):177-89.
- Levin M, Bennett J, Verkman A, Optic neuritis in neuromyelitis optica. *Prog. Retin Eye Res*. 2013; 36: 159–171.
- Jarius S, Wildemann B, Paul F, Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin. Exp. Immunol*. 2014; 176(2): 149–164.
- Wingerchuk D, Lennon V, Lucchinetti C, Pittock J, Weinshenker B. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):805-815.
- Tradtrantip L, Jin B, Yao X, Anderson M, Verkman A. Aquaporin-Targeted Therapeutics: State-of-the-Field. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 969:239-250
- Majed M, Fryer J, McKeon A, Lennon V, Pittock S. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 20;3(3).
- Valentino P, Marnetto F, Granieri L, Capobianco M, Bertolotto A. Aquaporin-4 antibody titration in NMO patients treated with rituximab: A retrospective study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 15;4(2): e317.
- Kang H, Cao S, Chen T, Jiang Z, Liu Z, Li Z, Wei Y, Ai N, Xu Q, Lin Q, Wei S. The poor recovery of neuromyelitis optica spectrum disorder is associated with a lower level of CXCL12 in the human brain. *J Neuroimmunol*. 2015; 15 (289):56-61.
- Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology*. 2010; 20;75(3)
- Rosito S, Nicchia G, Palazzo C, Lia A, Buccoliero C, Pisani F, Svelto M, Trojano M, Frigeri A. Supramolecular aggregation of aquaporin-4 is different in muscle and brain: correlation with tissue susceptibility in neuromyelitis optica. *J Cell Mol Med*. 2018; 22(2):1236-1246.
- Etamadifar M, Salari M, Mirmosayyeb O, Serati M, Nikkhah R, Askari M, Fayyazi E. Efficacy and safety of rituximab in neuromyelitis optica: Review of evidence. *J Res Med Sci*. 2017; 16; 22:18
- Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Toda T, Yamamura T. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 1;108(9):3701-6.
- Graber D, Levy M, Kerr D, Wade W. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J Neuroinflammation*. 2008; 29;5:22.
- Li M, Yan Y. Experimental models of neuromyelitis optica: current status, challenges and future directions. *Neurosci Bull*. 2015; 31(6):735-44.
- Linhars UC, Schiavoni P, Barros P, Kasahara T, Teixeira B, Ferreira T, Alvarenga R, Hygino J, Vieira M, Bittencourt V, Andrade R, Andrade A, Bento C. The ex vivo production of IL-6 and IL-21 by CD4+ T cells is directly associated with neurological disability in neuromyelitis optica patients. *J Clin Immunol*. 2013; 33(1):179-89.
- Asgari N, Lillevang S, Skejoe H, Falah M, Stenager E, Kyvik K. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*. 2011; 3;76(18):1589-95.
- Wingerchuk D. Neuromyelitis optica: new findings on pathogenesis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 79:665–88.
- Wingerchuk D, Hogancamp W, O'Brien P, Weinshenker B. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999; 53(5):1107-14.
- Sato D, Lana-Peixoto M, 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.
- Juryńczyk M, Craner M, Palace J. Overlapping CNS inflammatory diseases: differentiating features of NMO and MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 ;86(1):20-5.
- Hage Jr R, Merle H, Jeannin S, Cabre P. Ocular oscillations in the neuromyelitis optica spectrum. *J Neuroophthalmol* 2011; 31:255–9.
- Altintas A, Karabudak R, Balci B, Terzi M, Soysal A, Saip S, et al. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients in Turkish cohort: demographic, clinical, and laboratory features. *Neurologist* 2015;20:61–6.
- Pittock S, Weinshenker B, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy J, Lennon V. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol*. 2006;63(7):964-8.
- Huh S, Min J, Kim W, Kim S, Kim H, Kim B, Kim B, Lee K. The usefulness of brain MRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2014;20(6):695-704.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. ontrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012;19;9:14
- Kim H, Paul F, Lana-Peixoto M, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*. 2015;84:1165–73.
- Khanna S, Sharma A, Huecker J, Gordon M, Naismith R, Van Stavern G. Magnetic resonance imaging of optic neuritis in patients with neuromyelitis optica versus multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol* 2012;32:216–20.
- Sahraian M, Radue E, Minagar A. Neuromyelitis optica: clinical manifestations and neuroimaging features. *Neurol Clin* 2013;31:139–52.

33. Bennett J, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, Waldman A, Schippling S, et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler* 2015;21:678–88.
34. Lange AP, Sadjadi R, Zhu F, Alkabi S, Costello F, Traboulsee A. Spectral-domain optical coherence tomography of retinal nerve fiber layer thickness in NMO patients. *J Neuroophthalmol* 2013;33:213–9.
35. Absoud M, Lim M, Chong W, De Goede C, Foster K, Gunny R, et al. Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. *Mult Scler* 2013;19:76–86.
36. Tenenbaum S, Chitnis T, Nakashima I, Collongues N, McKeon A, Levy M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology* 2016;87:S59–66.
37. Wingerchuk D, Weinshenker B. Neuromyelitis optica spectrum disorder diagnostic criteria: sensitivity and specificity are both important. *Mult Scler* 2017; 23:182–4.
38. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Mitsu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Antiaquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007; 130:1235–43.
39. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008;131(3): 72–80.
40. Reindl M, Jarius S, Rostasy K, Berger T. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: how clinically useful are they? *Curr Opin Neurol* 2017; 30:295–301.
41. Melamed E, Levy M, Waters P, Sato D, Bennett J, John G, et al. Update on biomarkers in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e134.
42. Flanagan E, Hinson S, Lennon V, Fang B, Aksamit A, Morris P, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients. *Ann Neurol* 2017; 81:298–309.
43. Petzold A, Plant G. Diagnosis and classification of autoimmune optic neuropathy. *Autoimmun Rev* 2014;13:539–45.
44. Kremer S, Renard F, Achard S, Lana-Peixoto M, Palace J, Asgari N, et al. Use of advanced magnetic resonance imaging techniques in neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2015;72:815–22.
45. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A, De Virgilio A, Greco A. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):195-200.
46. Abboud H, Petrak A, Mealy M, Sasidharan S, Siddique L, Levy M. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler* 2016;22:185–92.
47. Bonnan M, Cabre P. Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Mult Scler Int* 2012;787630.
48. Biswas A, Mukherjee A. Therapy of NMO spectrum disorders. *Ann Indian Acad Neurol* 2015;18:S16–23.
49. Mealy M, Wingerchuk D, Palace J, Greenberg B, Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol* 2014; 71:324–30.
50. Torres J, Pruitt A, Balcer L, Galetta S, Markowitz C, Dahodwala N. Analysis of the treatment of neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2015;351:31–5.
51. Kasama T, Isozaki T, Takahashi R, Miwa Y. Clinical effects of tocilizumab on cytokines and immunological factors in patients with rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2016;35:301–6.
52. Kieseier BC, Stuve O, Dehmel T, Goebels N, Leussink VI, Mausberg AK, et al. Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses. *JAMA Neurol*. 2013;70(3):390
53. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol*. 2013;12:554–62.
54. Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, Phuan P, Lam C, Papadopoulos M, et al. Antiaquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2012;71:314–22.
55. Verkman A, Ratelade J, Rossi A, Zhang H, Tradtrantip L. Aquaporin-4: orthogonal array assembly, CNS functions, and role in neuromyelitis optica. *Acta Pharmacol Sin*. 2011;32:702–10
56. Iwata K, Doi A, Ohji G, Oka H, Oba Y, Takimoto K, et al. Effect of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) in the treatment of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): a systematic review and meta-analysis. *Intern Med*. 2010;49:2423–32
57. Herges K, de Jong B, Kolkowitz I, Dunn C, Mandelbaum G, Ko R, et al. Protective effect of an elastase inhibitor in a neuromyelitis optica-like disease driven by a peptide of myelin oligodendroglial glycoprotein. *Mult Scler*. 2012;18:398–408.
58. Saadoun S, Waters P, MacDonald C, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, et al. Neutrophil protease inhibition reduces neuromyelitis optica-immunoglobulin G-induced damage in mouse brain. *Ann Neurol*. 2012;71:323–33.
59. Zhang H, Verkman A. Eosinophil pathogenicity mechanisms and therapeutics in neuromyelitis optica. *J Clin Invest*. 2013;123:2306–16.
60. Steinman L, Bar-Or A, Behne J, Benitez-Ribas D, Chin P, Clare-Salzler M, et al. Restoring immune tolerance in neuromyelitis optica: part I. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3:e276.
61. Bar-Or A, Steinman L, Behne J, Benitez-Ribas D, Chin P, Clare-Salzler M, et al. Restoring immune tolerance in neuromyelitis optica: part II. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3:e277