

ORIGINAL

¿Rombencefalomielitis aguda recurrente del adulto o neuromielitis óptica? A propósito de un caso

J.M. García Domínguez^{a,*}, M.L. Martínez Ginés^a, M.L. Martín-Barriga^a,
J. Guzmán-de-Villoria^b, J.L. Muñoz Blanco^a y C. de Andrés Frutos^a

^a Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Neurorradiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 25 de agosto de 2010; aceptado el 11 de abril de 2011

Accesible en línea el 8 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Rombencefalomielitis;
Encefalomielitis aguda diseminada (ADEM);
Neuromielitis óptica (NMO);
Mielitis recurrente;
Esclerosis múltiple

Resumen

Introducción: La falta de criterios homogéneos aceptados para la definición de algunas de las patologías desmielinizantes dificulta la caracterización diagnóstica limitando la reproducibilidad de los resultados y las recomendaciones terapéuticas. Especialmente controvertidas son las formas de encefalomielitis recurrentes (EAD-RR) y otras formas infrecuentes de neuromielitis óptica (NMO).

Objetivo: Describimos la evolución clínico-radiológica de un caso de EAD-RR del adulto versus NMO, seguida durante 9 años.

Paciente y métodos: La paciente debutó con síntomas severos de rombencefalomielitis y la resonancia magnética (RM) craneal y medular mostraron lesiones extensas, con captación de gadolinio en el tronco encefálico y de la médula, acorde con los síntomas clínicos de la paciente. Se excluyó etiología infecciosa, el índice IgG fue normal y fueron negativos los anticuerpos para NMO. Tras tratamiento con corticoides por vía intravenosa y plasmaféresis la recuperación del episodio fue excelente. Durante el seguimiento ha presentado 7 recurrencias, preferentemente medulares, con buena recuperación, que reproducen con severidad variable los mismos síntomas. Desde el inicio ha recibido tratamiento inmunosupresor.

Conclusiones: Nuestro caso comparte características clínicas con EAD-RR y NMO e ilustra que, pese a los criterios vigentes, la caracterización diagnóstica de estas entidades no es fácil.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose_garciadom@hotmail.com (J.M. García Domínguez).

KEYWORDS

Rhombencephalomyelitis;
Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM);
Neuromyelitis optica (NMO);
Recurrent myelitis;
Multiple sclerosis

Recurrent acute rhombencephalomyelitis in an adult or neuromyelitis optica? Presentation of a case

Abstract

Introduction: The lack of accepted homogeneous criteria for the definition of some demyelinating diseases makes diagnostic characterization difficult and limits data interpretation and therapeutic recommendations. Recurrent encephalomyelitis (ADE-R) along with borderline cases of neuromyelitis optica (NMO) are especially controversial.

Objective: To describe the clinical and radiological evolution of an adult-onset ADE-R versus NMO case throughout 9 years of follow-up.

Patient and methods: Our patient presented with severe symptoms of rhombencephalomyelitis and the cranial and spinal magnetic resonance imaging (MRI) showed large lesions, with gadolinium enhancement in brainstem and spinal cord, correlating with the clinical picture. Infectious aetiology was excluded, IgG index was normal and NMO antibodies were negative. After treatment with intravenous corticosteroids and plasmapheresis, there was excellent recovery in the acute phase. During follow-up, seven relapses have occurred, mainly in the spinal cord, with good recovery and the same symptomatology, albeit with different severity. Immunosuppressive treatment was introduced since the beginning.

Conclusions: Our case shares common features of both ADE-R and NMO, illustrating that diagnostic characterization is not easy in spite of current criteria.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La encefalomyelitis aguda diseminada (EAD) idiopática es una enfermedad inflamatoria desmielinizante que afecta fundamentalmente a niños, habitualmente precedida por infecciones víricas o vacunas, con latencia de 2 a 30 días y mayor incidencia en invierno¹⁻⁴. Se deben excluir causas infecciosas⁵⁻⁷ y neoplásicas⁸. La hipótesis etiopatogénica es una respuesta inmunitaria inadecuada frente a antígenos del sistema nervioso central (SNC), liberados tras un daño por agentes neurotrópicos, o por analogía molecular^{3,4}. Las manifestaciones neurológicas de EAD son frecuentemente polisintomáticas^{1,9}, cerebrales y, con menor frecuencia, medulares. En niños⁴, son altamente sugestivas de EAD la alteración del nivel de consciencia o de comportamiento¹⁰, fiebre, meningismo o las crisis epilépticas^{1-3,11,12}. En adultos es infrecuente y los síntomas más prevalentes son los motores, ataxia, sensitivos, de lenguaje y alteración del nivel de consciencia^{2,4,9,13}. EAD suele ser monofásica³, aunque un 5,5-25% cursan con recaídas¹⁰. Estas pueden ocurrir en la misma topografía inicial (EAD-RR), y para algunos autores, en otras localizaciones (EAD multifásica)^{1,2,4,10}. Ambas, en especial la forma de EAD multifásica, son objeto de amplia controversia, dado que el diagnóstico diferencial con EM^{3,10,11} conlleva implicaciones pronósticas y terapéuticas⁴.

Radiológicamente, en la EAD suelen observarse lesiones más extensas en la sustancia blanca cerebral que las de EM^{1,9}. La captación de gadolinio es variable³, pero una captación simultánea apunta más hacia EAD⁹. Las lesiones de la sustancia gris, fundamentalmente en los ganglios basales, pueden ser bilaterales y aparecen hasta en el 60% de los casos⁹, mientras que en el primer episodio desmielinizante de EM son más infrecuentes. La presencia de «dedos de Dawson» en secuencias potenciadas en T1 debe orientar hacia un diagnóstico alternativo a la EAD^{3,11}. El líquido

cefalorraquídeo (LCR) puede ser normal o con pleocitosis linfocitaria e hiperproteíorraquia¹. Las bandas oligoclonales (BOC) suelen estar ausentes o desaparecer durante el seguimiento, al contrario de lo descrito en EM¹. Histopatológicamente, la EAD difiere de la EM, observándose «manguitos» de desmielinización perivenular con un prominente infiltrado inflamatorio, a expensas de macrófagos. Los márgenes de las lesiones están poco definidos^{14,15}. Habitualmente, los pacientes son tratados con metilprednisolona intravenosa (MPIV) a altas dosis³ durante el episodio agudo, y en casos severos, sin respuesta a corticoides, la plasmaféresis^{16,17} o las inmunoglobulinas por vía intravenosa¹⁸ son alternativas terapéuticas⁹. El pronóstico de la EAD monofásica es variable; el 37-81% de los pacientes presentan resolución total de los síntomas^{2,11}. La mortalidad (5-25%) se asocia a fallo respiratorio por afectación bulbar⁴. Hay poca experiencia respecto al tratamiento de EAD-RR, algunos autores han propuesto inmunosupresores¹², ciclofosfamida^{2,11,12} o mitoxantrona^{4,12}.

Por otra parte, la neuromielitis óptica (NMO) o enfermedad de Devic se caracteriza clásicamente por episodios de neuritis óptica y mielitis recurrentes, generalmente discapacitantes^{15,19}. Infrecuentemente, la NMO puede cursar con síntomas bulbares, como hiperémesis y disfunción respiratoria, o incluso presentarse como una mielitis transversa²⁰. En la RM de la NMO, las lesiones medulares suelen ser extensas, de más de 3 segmentos vertebrales^{18,20} y, en la mayoría de los casos, la sustancia blanca cerebral es normal. La determinación del anticuerpo anti-aquaporina 4 en 2004²¹ ha permitido la separación de esta entidad de la EM y detectar formas intermedias o «espectro de NMO», cuya evolución está aún por determinar^{19,20}. Sin embargo, los falsos negativos pueden llegar al 30-45%, especialmente en los casos tratados con fármacos inmunosupresores¹⁹. Durante el episodio agudo, la MPIV²⁰ y ocasionalmente plasmaféresis¹⁷ o inmunoglobulinas

intravenosas (IVIG)¹⁸ son opciones terapéuticas. Como en la EAD-RR, no existen ensayos clínicos aleatorizados sobre el tratamiento de NMO recurrente, para la prevención de recaídas^{1,20}.

Objetivo

El objetivo es describir las características clínico-radiológicas de una paciente de 21 años con rombencefalomielitis recidivante seguida durante 9 años y discutir las alternativas diagnósticas y las consideraciones terapéuticas.

Paciente y métodos

Mujer de 21 años, sin antecedentes de enfermedad sistémica o autoinmunitaria, diagnosticada de gastritis en el servicio de urgencias en febrero de 2003, por un cuadro de 2 días de evolución de vómitos, febrícula y dolor mesogástrico. Ocho días más tarde asoció dificultad progresiva para deglutir, odinofagia y vómitos incoercibles. Una TC toracoabdominal y una endoscopia urgentes, fueron normales.

Posteriormente, la paciente volvió a ser valorada por disnea, sensación de cuerpo extraño faríngeo, dificultad fonatoria y atragantamiento, junto con dolores lancinantes y disestesia dolorosa en banda ancha en la zona dorsolumbar. No refería antecedentes de vacunaciones o infecciones previas a este cuadro. La exploración física general fue normal. Al ser explorada por neurología, se observó limitación para la abducción del ojo izquierdo y nistagmo multidireccional en todas las posiciones de la mirada, abolición del reflejo nauseoso, importante disartria y dificultad respiratoria. La maniobra de Barré era positiva en el miembro superior derecho y los reflejos osteotendinosos estaban hipoactivos. Tenía una banda de hipoalgesia a nivel D4-L1, sensibilidad propioceptiva alterada en los cuatro miembros y dismetría en el miembro superior izquierdo. La agudeza visual y el fondo de ojo eran normales.

La RM craneal (fig. 1A) mostró lesiones hiperintensas en secuencias T2 en los dos tercios del bulbo dorsal con compresión del cuarto ventrículo y pedúnculo cerebeloso izquierdo. En la RM medular (fig. 1B), se apreciaba una banda hiperintensa en secuencias potenciadas en T2, desde C4 a L1. El LCR mostró pleocitosis (50/ μ l) de predominio monocítico, estéril, proteínas 62 mg/dl y glucosa 84 mg/dl. El índice IgG fue normal y no se realizaron BOC. El estudio microbiológico descartó las etiologías infecciosas (*Borrelia*, *Brucella*, *Mycoplasma*, parvovirus, citomegalovirus, virus herpes, virus de la varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, toxoplasmosis, enterovirus, micobacterias, virus de la inmunodeficiencia adquirida, virus de la hepatitis C y VHB, *Listeria*, gram, auramina). El estudio serológico descartó causas autoinmunitarias o tumorales.

El diagnóstico inicial fue rombencefalomielitis autoinmunitaria. La paciente ingresó en unidad de cuidados intensivos por distrés respiratorio secundario a neumonía aspirativa. Fue tratada con antibioterapia de amplio espectro y MPIV durante 5 días. Debido a la respuesta escasa a corticoides, se trató con 5 ciclos de plasmaféresis seguido de IVIG a dosis de 0,4 mg/kg/día durante 5 días. Al alta, un mes tras el



Figura 1 Imagen de RM cerebral en el momento del diagnóstico (febrero de 2003). Corte sagital en secuencias T2 (A) y axial FLAIR (B) en los que se observa una alteración de la señal a nivel del bulbo dorsal, que ejerce efecto masa sobre el IV ventrículo. C) Imagen de resonancia medular, en secuencia STIR sin contraste, en la que se observa una extensa alteración de señal desde C4 hasta L1, con ligero efecto masa.

ingreso, presentaba una paresia del VI par craneal izquierdo, nistagmus multidireccional y una marcha inestable, autónoma.

Con posterioridad, la paciente volvió a presentar 7 recaídas espontáneas (tabla 1). De las 7, 4 han consistido en mielitis de gravedad leve-moderada con afectación motora y/o sensitiva, todas con nivel dorsal, con una recuperación tras unos días. La primera recaída coincidió con retirada de los glucocorticoides. Se instauró tratamiento con azatioprina. Las restantes consistieron en dolor paroxístico bilateral en hemicinturón asociados a hipoalgesia metamérica D5-D10 bilateral. Durante el curso clínico los potenciales evocados visuales fueron normales y la serología para HTLV-1 y anti-aquaporina 4, realizadas durante una de las recaídas (mayo 2007), fueron negativas. En la RM, la lesión medular presentó captación de gadolinio durante varias de las recaídas clínicas y no se observaron otras lesiones medulares o craneales, o signos de daño axonal (fig. 2).

La paciente fue tratada de forma crónica con azatioprina a dosis de 50 mg/12 h y, dada la persistencia de recaídas, se sustituyó la azatioprina por micofenolato de mofetilo a dosis de 1-1,5 g/día. En la actualidad, la paciente lleva 3 años sin

Tabla 1 Recidivas clínicas y tratamiento

Fecha	Síntomas	Exploración neurológica	Tratamiento
Abril de 2003 (2 meses tras el primer episodio)	Visión doble al mirar de cerca. Sensación de quemazón desde abdomen hasta MMII. Acorchamiento y debilidad para movimientos finos miembro superior derecho Inestabilidad de la marcha y sensación de «MMII como hinchados», dificultad para orinar y defecar. Duración del cuadro, 2 semanas	Nistagmo multidireccional en la mirada hacia arriba. Paresia recto medial ojo izquierdo junto con paresia para acomodación Hipoalgesia en banda D6-D12 y disestesia asociada Ataxia propioceptiva, abolición de la sensibilidad posicional en ambos MMII. Hipoestesia ambos MMII y Babinski bilateral	Azatioprina 50 mg/12 h, MTP 1 g/5 días
Mayo de 2003	Breves episodios de extensión involuntaria de ambos MMII alternante. Interpretados como fenómenos de distonía paroxística con una frecuencia de 3-4 veces/día «Cosquilleo» ascendente en ambos MMII hasta ombligo	Persistencia del nistagmo horizontal bilateral y vertical hacia arriba Leve alteración de la sensibilidad posicional en miembro inferior derecho. Babinski izquierdo	Se añade carbamacepina 50 mg/8 h
Octubre de 2003	Sensación de «quemazón intermitente» en miembro inferior derecho de rodilla a muslo. Duración de 1 semana	Movimientos oculares similar a previo Hipoalgesia desde la región umbilical al muslo izquierdo Sin signos cerebelosos. Fuerza normal. RCP indiferentes	Aumento carbamacepina 100 mg/8 h
Mayo de 2007	Alteración del tacto y a la temperatura desde la región interescapular más acentuada en banda submamaria, y perianal, sin afectación esfínteres Torpeza al caminar Duración de 1,5 meses	Movimientos oculares similares a previo Nivel sensitivo bilateral desde D2-D5. Leve alteración de la sensibilidad posicional en MMII. Marcha autónoma con ataxia propioceptiva. Romberg ojos cerrados con oscilaciones. Sin debilidad en miembros. Babinski bilateral	MTP 1 g/5 días Azatioprina sin cambios
Agosto de 2007	Disestesia muy dolorosa desde nivel inframamario, hemiabdomen y miembro inferior izquierdos No nota bien la temperatura ni la textura del suelo Dificultad para iniciar micción y defecar	Banda inframamaria hipoestésica (tacto y dolor) en cinturón, desde D4 hasta región inguinal Sensibilidad posicional con algún fallo en los dedos de los pies Marcha propioceptiva, tándem positivo, Romberg oscilante Resto de la exploración (nistagmo y reflejos) similar a previo	MTP 1 g/5 días

Tabla 1 (continuación)

Fecha	Síntomas	Exploración neurológica	Tratamiento
Octubre de 2007	Disestesia dolorosa dorsal en banda. Acorchamiento de hemicuerpo izquierdo Contracciones intermitentes de la musculatura del hemiabdomen izquierdo 8-10 veces/día Marcha inestable con sensación de «franja opresiva» a ese nivel No nota el suelo	Nistagmo vertical en todos los movimientos de la mirada. Alteración de la convergencia y paresia de recto medio izquierdo Lentitud en los movimientos alternantes con las manos. Reflejo cutáneo-plantar extensor izquierdo, indiferente derecho Contracciones abdominales espontáneas que se interpretan como fenómenos paroxísticos motores segmentarios Hipoalgesia en banda D3-D10 y rodillas con trastorno propioceptivo en los 4 miembros Marcha propioceptiva. Titubeo en la maniobra dedo-nariz	MTP 1 g/5 días Se introduce micofenolato de mofetilo (1 g/día) Se suspende azatioprina
Marzo de 2009	Alteración de la sensibilidad en banda subaxilar hasta región mamaria de 5 días de evolución Disminución de la sensibilidad térmica y propiocepción en MMII Dificultad para orinar	Movimientos oculares similares al previo Dorsiflexión torpe Hipoalgesia con nivel D2-D5 y en MMII de forma asimétrica: en miembro inferior derecho hasta rodilla y en el izquierdo hasta la ingle. Periné afectado Alteración propioceptiva (abolida en pie izquierdo, 40% en derecho) Marcha atáxica	MTP 1 g/10 días iv Aumento micofenolato de mofetilo (1,5 g/día)

MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores; MTP: metilprednisolona; ROT: reflejos osteotendinosos.

recaídas, camina y salta normalmente, y a la exploración sólo persiste un nistagmo vertical hacia arriba y horizontal bilateral sin interferencia funcional.

Discusión

Nuestro caso sugiere una forma de rombencefalomielitis recurrente compatible con EAD-RR por criterios clínicos y radiológicos, con buena evolución clínica y respuesta terapéutica a inmunosupresores. Actualmente, la paciente está clínicamente asintomática tras 7 recaídas, a pesar de haber presentado en 3 de ellas incapacidad moderada. Es destacable que todas las recaídas tuvieron, aunque con distinta severidad, la misma localización que el evento inicial y sólo la primera recaída puede atribuirse a la retirada paulatina de los glucocorticoides.

Las imágenes en la RM cerebral y medular son extensas, con engrosamiento medular, similar a lo descrito en casos excepcionales de EAD^{2,10}, e inusuales para EM. Al menos en dos ocasiones, coincidiendo con una exacerbación de los síntomas, las imágenes medulares captaban contraste. Es llamativo que tras 7 recidivas de la enfermedad no se observen datos de necrosis medular ni agujeros negros en la RM cerebral, lo que sugiere ausencia de lesión axonal, más propio de la EM. La evolución del caso y los datos expuestos excluyen el diagnóstico de EM²².

El límite con la NMO es todavía más controvertido²³. Desde el punto de vista clínico, nuestra paciente en ningún momento de la evolución ha tenido sintomatología visual propia de la NMO y los potenciales evocados han sido normales. En la NMO es rara la recuperación completa de los episodios sin discapacidad^{15,19,23,24}. Aunque las imágenes medulares de nuestra paciente asemejan a las descritas en NMO²⁴, no muestran datos de necrosis tisular, como

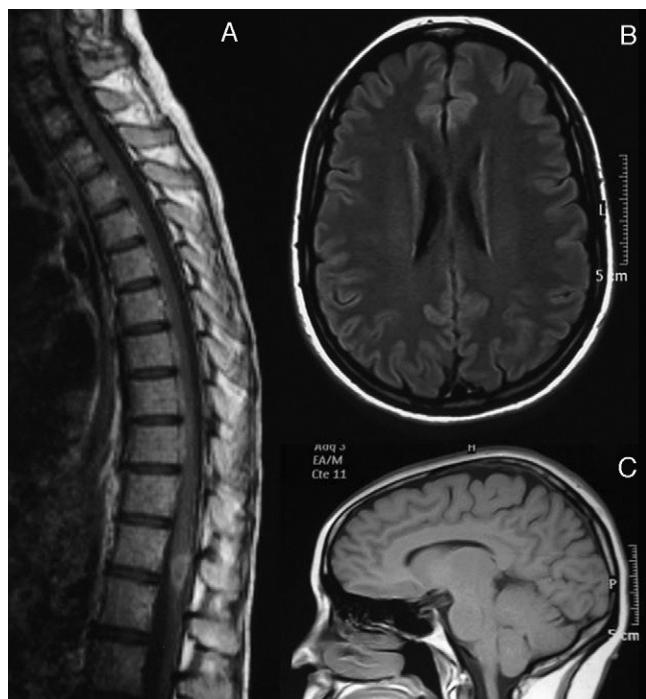


Figura 2 Agosto de 2007. A) RM medular con gadolinio intravenoso. Se observa una lesión hipodensa en secuencias T1 desde C2 hasta D10, con captación de contraste a nivel D8-D9. A nivel cerebral, en secuencias FLAIR axial (B) y T1 sagital (C), no se observan lesiones de sustancia blanca ni signos de atrofia.

es habitual en la NMO^{15,24}, aunque recientemente se han descrito casos en los que las alteraciones radiológicas pueden mejorar entre los episodios o incluso desaparecer²⁰. La determinación de IgG frente a AQP4 fue negativa, aunque la determinación se realizó bajo tratamiento inmunosupresor, por lo que no podemos confirmar de forma definitiva que nuestra paciente corresponda a una forma no común de NMO recurrente según los criterios vigentes^{20,24}.

La evolución clínica y la negatividad de las pruebas microbiológicas e inmunológicas realizadas al inicio y durante varios de los episodios, excluyen otras entidades que pueden mimetizar estos síntomas.

Respecto al tratamiento, no existe un consenso claro. Durante el brote inicial, la paciente fue tratada con MP IV a dosis altas, y debido a la severidad del brote y a la respuesta incompleta se trató con plasmaféresis e IVIG, con mejoría clínica marcada^{16,17}. Se instauró tratamiento con azatioprina a raíz de la primera recidiva, al estar descrito casos de buena respuesta a este fármaco^{12,24,25}. Los brotes persistieron, por lo que se optó por cambiar a micofenolato de mofetilo, útil en otras enfermedades autoinmunitarias, incluidas la NMO y la EM²⁵ al inducir la apoptosis de células T reactivas y disminuir la reactividad humoral²⁶. Desde hace 2 años y medio está asintomática.

Conclusiones

Nuestro estudio ilustra que en determinados casos de enfermedades desmielinizantes, la caracterización diagnóstica no es fácil pese a los criterios vigentes. Consideramos que

nuestro caso comparte datos clínicos y radiológicos de EAD-RR de comienzo en el adulto y de una forma inusual de NMO. El excelente pronóstico a medio plazo con tratamiento inmunosupresor sugiere más una forma poco común de EAD-RR. El tratamiento con micofenolato de mofetilo podría ser una terapia alternativa para estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

- Dale RC, De Sousa C, Chong WK, Cox T, Harding B, Neville B. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in Children. *Brain*. 2000;123:2407–22.
- Tenembaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS, International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007;68 Suppl2:S23–36.
- Young NP, Weinschenker BG, Lucchinetti CF. Acute disseminated encephalomyelitis: current understanding and controversies. *Semin Neurol*. 2008;28:84–94.
- Stüve O, Nessler S, Hartung HP, Hemmer B, Wiendl H, Keiseier BC. Akute disseminierte enzephalomyelitis. *Nervenarzt*. 2005;76:701–7.
- Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H, Kaji M. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Intern Med*. 2003;42:33–40.
- Mantienne, Albucher J, Catalaa I, Sévely A, Cognard C, Manelfe C. MRI in Lyme disease of the Spinal Cord. *Neuroradiology*. 2001;43:485–8.
- Kuntzer T, Bogousslavsky J, Miklossy J, Steck AJ, Janzer R, Regli F. *Borrelia* rhombencephalomyelopathy. *Arch Neurol*. 1991;48:832–6.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1135–40.
- Poser C, Brinar V. Disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis: two different diseases—a critical review. *Acta Neurol Scan*. 2007;116:201–6.
- Brinar V, Poser C. The spectrum of disseminated encephalomyelitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108:295–310.
- Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis. A follow-up study of 40 adult patients. *Neurology*. 2001;56:1313–8.
- De Seze J, Debouverie M, Zephir H, Lebrun C, Blanc F, Bourg V, et al. Acute fulminant demyelinating disease. A descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol*. 2007;64:1426–32.
- Young NP, Weinschenker BG, Parisi JE, Scheithauer B, Giannini C, Roemer SF, et al. Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis. *Brain*. 2010;133:333–48.
- Hu W, Lucchinetti C. The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases. *Semin Immunopathol*. 2009;31:439–53.
- Cox A, Coles A, Antoun N, Malik O, Lucchinetti C, Compston A. Recurrent myelitis and optic neuritis in a 29-year-old woman. *Lancet Neurol*. 2005;4:510–6.

16. De Andrés C, Anaya F, Gimenez-Roldán S. Tratamiento con plasma inmunoadsorción en brotes graves y prolongados de sclerosis múltiple maligna. *Rev Neurol*. 2000;30:601–5.
17. Llufríu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Río J, Vallès M, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination. Predictors of improvement at 6 months. *Neurology*. 2009;73:949–53.
18. Marchioni E, Marinou-Aktipi K, Uggetti C, Bottanelli M, Pichiecchio A, Soragna D, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin treatment in adult patients with steroid-resistant monophasic or recurrent acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol*. 2002;249:100–4.
19. Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, Tavolato B, Giometto B, Graus F, Spanish-Italian NMO study group. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO). Application in a series of suspected patients. *J Neurol*. 2007;254:1233–7.
20. 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;17:1019–32.
21. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364:2106–12.
22. Marchioni E, Tavazzi E, Minoli N, Del Bue S, Ferrante P, Piccolo G, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurol Sci*. 2008;29:S286–8.
23. Sellner J, Hemer B, Mühlau M. The Clinical spectrum and immunobiology of parainfectious neuromyelitis optica (Devic) syndromes. *J Autoimmun*. 2010;34:371–9.
24. Wingerchuk D. Diagnosis and Treatment of Neuromyelitis optica. *Neurologist*. 2007;13:2–11.
25. Neuhaus O, Kieseier B, Hartung HP. Immunosuppressive agents in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2007;4:654–60.
26. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. 2000;47:85–118.