Bases Fisiopatológicas Del Espectro De Neuromielitis Óptica: ¿Qué Sabemos?.

Pathophysiological Basis Of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: What do we know?

Claudio Meza Poblete¹, Pilar Canales Fernández²

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) is a set of clinical manifestations derived from an inflammatory and demyelinating process of the central nervous system that causes lesions primarily in spinal cord and optic nerves but also in other regions such as brainstem, diencephalon or specific brain areas. Most patients with NMOSD are seropositive for autoantibodies against AQP4, the major water channel of astrocytes, however there is a non-negligible percentage of patients, close to 25%, who are seronegative for these antibodies and in whom the presence of antibodies directed against myelin (anti-MOG) could have a pathogenic role that to date has not been well elucidated. Current scientific evidence has allowed recognize that AQP4-IgG is pathogenic in NMOSD, probably by a mechanism involving complement dependent cellular cytotoxicity, causing leucocyte infiltration, cytokine release and blood-brain barrier disruption, which leads to oligodendrocyte death, myelin loss and neuron death. This article presents an evidence-based review, which emphasizes the main aspects in NMOSD pathogenesis.

*Key Words: Neuromyelitis optica, aquaporin-4, autoimmune diseases.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2020; 58 (2): 161-170*

Introducción

La Neuromielitis óptica (NMO) o Enfermedad de Devic, definida, clásicamente, por la ocurrencia de neuritis óptica (NO) y mielitis transversa extendida longitudinalmente (MTEL), es considerada, actualmente, como un espectro amplio de trastornos autoinmunes que causan

inflamación y desmielinización a nivel de nervios ópticos y médula espinal, pero que puede afectar también otras regiones encefálicas como el área postrema del bulbo raquídeo, otras regiones de tronco cerebral, diencefalo y ciertas áreas cerebrales como las superficies periependimarias del tercer y cuarto ventrículo, cuerpo calloso, cápsula interna y sustancia blanca subcortical.¹

Aceptado: 14/04/2020

Recibido: 13/01/2019

¹ Médico Cirujano, Universidad Católica del Maule.

² Neuróloga, Servicio de Medicina, Hospital Regional de Talca.

Su prevalencia se ha estimado en 0,3 a 4,4 casos por 100.000 individuos², mientras que su incidencia es menor a 1 por 100.000 individuos en países occidentales³. Es menos frecuente en caucásicos que en asiáticos y africanos^{4,5}, y su edad media de presentación es a los 39 años.²

En relación con la presentación clínica, los síntomas son variados, ya que pueden originarse por la afectación de diversas áreas del SNC. Los síntomas clásicos más frecuentes son neuritis óptica bilateral, que puede evolucionar hasta la ceguera y mielitis transversa. Sin embargo, otras manifestaciones clínicas incluyen al síndrome de área postrema, consistente en vómitos y/o singulto intratable^{1,6} o síntomas derivados de la afectación del troncoencéfalo como vértigo, hipoacusia neurosensorial, parálisis facial, neuralgia trigeminal, diplopía, ptosis y nistagmo.^{7,8}

Originalmente, la NMO fue concebida como una variante de la Esclerosis Múltiple (EM), ya que ambas enfermedades estaban asociadas con lesiones inflamatorias y desmielinizantes del SNC. Sin embargo, hoy existe clara evidencia que reconoce a NMOSD como una entidad patológica diferente, debido a sus distintivas características fisiopatológicas, manifestaciones clínicas, respuesta a tratamiento y pronóstico.^{2,9-11}

En el año 2004, se publicó la asociación de NMOSD con un anticuerpo contra el canal de agua aquaporina 4 (AQP4-IgG), el cual es detectado en un 60-90% de los pacientes afectados por esta condición^{10,11}. A la luz del conocimiento actual, se ha logrado establecer que AQP4-IgG tendría un rol patogénico en la enfermedad, probablemente a través de un mecanismo de citotoxicidad astrocitaria dependiente de la activación del complemento.¹²

El foco de esta revisión se centra en detallar la cascada de eventos fisiopatológicos resultantes de la unión del anticuerpo AQP4-IgG al canal de agua AQP4, y su relevancia en

la patogénesis del espectro de Neuromielitis óptica.

Etiopatogenia De La Nmo

La etiología de NMOSD aún sigue sin entenderse cabalmente. Recientemente se ha propuesto el modelo etiopatogénico clásico de autoinmunidad para explicar cómo se generan las lesiones en esta enfermedad. Este modelo implica que un trastorno inicialmente leve y policlonal de células B, lleva, en un individuo genéticamente susceptible, a la formación de autoanticuerpos que, al no ser suprimidos naturalmente, condicionan la aparición progresiva de lesiones autoinmunes e inflamatorias de los tejidos a los que se dirigen tales autoanticuerpos, causando así disfunción y enfermedad definida clínicamente.

En las etapas iniciales de NMOSD, factores ambientales aún no descritos desempeñarían un papel en la perpetuación y potenciación de la autoinmunidad.^{13,14}

El principal efector reconocido en la patogénesis de NMOSD es el anticuerpo anti AQP4 (AQP4-IgG), autorreactivo y activante del complemento¹⁵. La evidencia directa de que este anticuerpo es patogénico in vivo, proviene de la inyección intracerebral de AQP4-IgG y complemento humano en ratones, lo cual logra reproducir las características histológicas de las lesiones vistas en NMOSD, como pérdida de AQP4 y GFAP (glial fibrillary acidic protein), infiltrado celular inflamatorio, pérdida de mielina y depósito perivascular de complemento activado¹². Sin embargo, hoy se sabe que hasta un 25% de los pacientes son seronegativos para AQP4-IgG y que en ellos cobra importancia la detección de otro anticuerpo, dirigido contra mielina, denominado anti-MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein)^{16,17}. Si bien, a la fecha, no se ha dilucidado la patogénesis mediante la cual los anti-MOG

desencadenarían la enfermedad, se ha demostrado, en estudios experimentales con ratones, su capacidad de generar lesiones propias del espectro NMO¹⁸. No obstante, el fenotipo de enfermedad asociado a este anticuerpo estaría más restringido a la afección del nervio óptico que a médula espinal y el curso clínico sería menos severo que el de los pacientes seropositivos a AQP4-IgG, con menor cantidad de ataques y mejor recuperación funcional tras los mismos.^{16,17}

En adelante, revisaremos los últimos avances en el entendimiento de la fisiopatología de NMOSD en pacientes seropositivos a AQP4-IgG.

Factores predisponentes y asociaciones a otras enfermedades

Factor genético: la mayoría de los casos de NMOSD son esporádicos, siendo el patrón familiar identificado sólo en el 3% de los pacientes. La evidencia actual reconoce a NMOSD como un espectro de enfermedades más consistentemente asociado con un patrón de herencia poligénica no mendeliana.¹⁹

NMOSD está asociado con HLA-DRB1*03, un alelo vinculado a otras enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso sistémico²⁰. Sin embargo, no está asociado o quizás tiene una asociación negativa con HLA-DRB1*1501, el alelo más fuertemente asociado con EM^{19,20}. Además, un estudio que evaluó la asociación de 35 polimorfismos de nucleótido único (SNPs) del complejo menor de histocompatibilidad, que aumentan la susceptibilidad para desarrollar EM, encontró que ninguno de ellos estaba asociado con NMOSD²¹. Todos estos hallazgos apoyan la hipótesis de que NMOSD corresponde a una entidad patológica diferente de la EM y no a una variante de esta, como se postulaba inicialmente.

Autoinmunidad: NMOSD está asociado con otras enfermedades autoinmunes y las

co-asociaciones más frecuentes son con autoinmunidad tiroidea, LES, Síndrome de Sjogren, miastenia gravis y enfermedad celíaca.²²⁻²⁴

Enfermedad paraneoplásica: un porcentaje pequeño de pacientes con NMOSD desarrollan, además, cánceres de diversos tipos y en raras ocasiones la expresión de AQP4 ha sido documentada en el tumor y asociada con cambios inflamatorios. Estos cánceres podrían iniciar el proceso autoinmune humoral y propiciar el desarrollo de NMOSD, sin embargo, la especificidad de la expresión paraneoplásica de AQP4 para NMOSD aún no sido establecida.²⁵⁻²⁷

Estructura, función y localización celular del canal AQP4

AQP4 es el canal de agua más fuertemente expresado en el sistema nervioso central, pero también está presente en las células epiteliales renales (de los túbulos colectores), en las células parietales de la mucosa gástrica, en las vías aéreas, glándulas, músculo esquelético y en células de sostén de la retina (denominadas células de Müller).^{28,29}

A nivel del sistema nervioso central, el canal AQP4 es expresado en los procesos pediculares de los astrocitos que están en contacto con los pequeños vasos sanguíneos que forman parte de la Barrera Hematoencefálica (BHE). También lo encontramos en la médula espinal, nervio óptico, pia madre y superficies endoteliales en contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR).^{30,31}

AQP4 es un canal proteico transmembrana, que se ensambla en una configuración heterotetramérica. Cada monómero está constituido por seis dominios helicoidales transmembrana y dos segmentos helicoidales cortos que se disponen alrededor del estrecho poro acuoso del canal³². Existen dos principales isoformas del canal, transcritas a partir del mismo gen y generadas por

splicing alternativo, las cuales difieren en ²² aminoácidos en el dominio N terminal, presentes en la isoforma M1 (cuyo inicio de traducción es el aminoácido Met-1) y ausentes en la isoforma M23 (con inicio de traducción en el aminoácido Met-23). Ambas isoformas son expresadas en los astrocitos y forman heterotetrámeros, pero sólo la isoforma M23 del canal puede, además, asociarse, a nivel de la membrana plasmática, en grandes agregados supramoleculares denominados orthogonal arrays of particles (OAPs)^{33,34}. La evidencia actual señala que AQP4-IgG se une con mayor afinidad a la isoforma M23 del canal AQP4 que a la isoforma M1, por lo tanto, existiría una unión preferencial del anticuerpo por la conformación en OAPs del canal^{35,36}. Una explicación razonable para la selectividad lesional del nervio óptico y médula espinal, en relación a otros tejidos que también expresan AQP4 pudiera ser la diferencia sustancial en los niveles de expresión de ambas isoformas y en el grado de agregación supramolecular que ha sido observada en los primeros.³⁷

La función del canal AQP4 es facilitar el movimiento bidireccional de agua entre el cerebro y la sangre y entre el cerebro y el compartimento del LCR. Además, AQP4 estaría implicado en otras funciones como neuroexcitación³⁸, migración astrocitaria³⁹ y neuroinflamación⁴⁰.

Rol del mecanismo de Citotoxicidad mediada por complemento en la patogénesis de NMOSD

La evidencia científica disponible postula que el mecanismo fisiopatológico primario en el desarrollo de lesiones típicas de NMOSD es la citotoxicidad mediada por complemento.⁴¹

El autoanticuerpo AQP4-IgG, involucrado en la patogénesis de NMOSD, es predominantemente del subtipo IgG1, el cual activa con eficacia proteínas del

complemento, como C1q^{42,43}. La fuente primaria de su síntesis corresponde a la subpoblación celular de plasmablastos⁴⁴. El mecanismo fisiopatológico involucra, como paso inicial, la unión del autoanticuerpo AQP4-IgG al canal AQP4 en los procesos pediculares de los astrocitos que forman parte de la BHE en el SNC. Lo anterior condiciona la activación del complemento con posterior formación de complejos de ataque a membrana (MACs), lo cual genera una injuria primaria en los astrocitos. A este evento inicial, le sigue el reclutamiento de células inflamatorias al sitio de lesión, primero granulocitos (neutrófilos y eosinófilos) y luego macrófagos, determinando un mayor daño a la BHE. La injuria astrocitaria primaria y la iniciación de una reacción inflamatoria con liberación de citokinas genera un daño secundario a los oligodendrocitos, pérdida de mielina y muerte neuronal con el consiguiente déficit neurológico clínico.^{12,45}

Una interrogante de interés que ha surgido en relación con el proceso patogénico de NMOSD y que hoy ya cuenta con algunas luces de respuesta es el por qué órganos periféricos que expresan el canal de agua AQP4 no resultan dañados en la enfermedad. En este contexto, un estudio de investigación actual por Saadoun et al., encontró que el tejido astrocitario del SNC tiene un nivel más bajo de expresión y colocalización de proteínas inhibitoras de complemento junto con AQP4, en relación con tejidos ubicados fuera del SNC, lo cual le haría más susceptible de sufrir daño por lisis mediada por complemento comparado con estos últimos.⁴⁶

Rol del mecanismo de Citotoxicidad mediada por anticuerpos en la patogénesis de NMOSD.

Este mecanismo de citotoxicidad astrocitaria mediada por anticuerpos, cuyo rol en la

patogénesis de NMOSD aún no está del todo claro, requeriría inicialmente de la unión de las células NK a la región Fc del autoanticuerpo AQP4-IgG. Esto condicionaría la degranulación de estas células efectoras y la liberación de perforinas y granzimas que causarían injuria astrocitaria, pero no pérdida de mielina⁴⁷. Diversos tipos de leucocitos, además de las células NK, expresan receptores Fc y podrían mediar este mecanismo, incluyendo macrófagos, neutrófilos y eosinófilos, los cuales son tipos celulares frecuentemente encontrados en las lesiones de NMOSD⁴¹. La cuantificación definitiva del rol de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos en las lesiones humanas de NMOSD requerirá mayor investigación futura.

Rol de eosinófilos, macrófagos y células T reguladoras

Estudios en humanos apoyan el rol clave de la población de neutrófilos y eosinófilos en la patogénesis de NMOSD^{45,48}. En esta enfermedad, los eosinófilos pueden estimular la respuesta inmune humoral produciendo citokinas tipo 2, y, además, contribuir al proceso inflamatorio destructivo, a nivel del SNC, mediante la secreción de proteínas como la neurotoxina, y la generación de radicales libres⁴⁹. El rol de los macrófagos en la NMO aún no está del todo claro. Se cree que podrían contribuir a la limpieza del detritus celular producido por la citotoxicidad astrocitaria y la infiltración de granulocitos⁵⁰. Por otra parte, el efecto perjudicial de natalizumab, un anticuerpo monoclonal anti α -4 integrina (proteína expresada en macrófagos humanos), en algunos pacientes con NMO⁵¹, sugiere un rol potencialmente beneficioso de dicho tipo celular en esta afección. En relación al papel que juegan las células T en el desarrollo de la NMO, recientes estudios indican que las células Th17, un subgrupo

de células T helper, estarían involucradas en la disrupción de la BHE, permitiendo la extravasación de anticuerpos AQP4-IgG y complemento, junto con el reclutamiento de células polimorfonucleares hacia los sitios de lesión.^{52,53}

Rol de las Citokinas

IL6 es un factor trófico importante para los plasmablastos. Esta citokina ha sido consistentemente sobreexpresada en NMOSD y estaría asociada con la actividad de la enfermedad. Además, puede promover la supervivencia de las células B entre otros mecanismos patogénicos. Otra citokina que se ha encontrado sobreexpresada en NMOSD es el factor activador de células B.^{44,54}

Cambios no líticos en NMOSD

El principal mecanismo efector reconocido en los ataques de NMO es la inflamación mediada por complemento y sus consecuencias fisiopatológicas que incluyen la generación de quimiocinas, toxicidad secundaria por neutrófilos y eosinófilos y finalmente lisis celular. Sin embargo, se han observado, además, cambios no líticos en ciertas áreas encefálicas, particularmente en el área postrema y en el piso del cuarto ventrículo, lo cual estaría traduciendo una patogénesis subyacente distinta de la clásica observada en nervio óptico y médula espinal, la cual aún no ha sido bien esclarecida.⁵⁵

Preguntas Pendientes Y Perspectivas Futuras

Aunque en los últimos años se ha concretado un progreso sustancial en la comprensión de la etiopatogenia del espectro NMO, aún quedan preguntas relevantes por responder. En este contexto, los esfuerzos de las investigaciones futuras debiesen estar dirigidos a dilucidar, por ejemplo, cuál es el mecanismo exacto

por el que AQP4-IgG, del cual se sabe que es producido periféricamente⁵⁶, logra entrar al SNC. Otra interrogante que resulta de interés es el por qué se generan cambios neurohistológicos distintos en el área postrema en comparación a las lesiones líticas clásicas observadas en nervio óptico y médula espinal y si esto tendría diferencias

en la expresión fenotípica de la enfermedad. Por último, resultaría muy útil esclarecer el rol de otras muchas citokinas y de tipos celulares específicos, como los macrófagos, involucrados en la patogénesis de NMOSD, por su implicancia en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Resumen

El espectro de Neuromielitis óptica (NMOSD por su sigla en inglés) corresponde a un conjunto de manifestaciones clínicas derivadas de un proceso inflamatorio y desmielinizante del sistema nervioso central, que causa lesiones primariamente en la médula espinal y nervios ópticos, pero también en otras regiones como tronco encefálico, diencefalo o áreas cerebrales específicas. La mayoría de los pacientes con NMOSD son seropositivos para autoanticuerpos contra AQP4, el principal canal de agua de los astrocitos, sin embargo, existe un porcentaje no despreciable de pacientes, cercano al 25%, quienes son seronegativos para estos anticuerpos y en quienes la presencia de anticuerpos dirigidos contra mielina (anti-MOG) podrían tener un rol patogénico, el cual a la fecha no ha sido bien dilucidado. La evidencia científica actual, ha permitido reconocer que AQP4-IgG es patogénico en NMOSD, probablemente por un mecanismo que involucra citotoxicidad celular dependiente de la activación del complemento, generando infiltración leucocitaria, liberación de citokinas y disrupción de la barrera hemato-encefálica, lo cual lleva a muerte de oligodendrocitos, pérdida de mielina y muerte neuronal.

Este artículo presenta una revisión basada en la evidencia, la cual enfatiza los principales aspectos de la patogénesis de NMOSD.

Palabras Clave: Neuromielitis óptica, Aquaporina 4, enfermedades autoinmunes

Referencias Bibliográficas

1. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85:177-89.
2. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6:805-15.
3. Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis Optica. *Eur J Neurol* 2010; 17:1019-1032.
4. Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol* 2010; 6:383-92.
5. El Otmani H, Rafai MA, Moutaouakil F, El Moutawakkil B, Boulaajaj FZ, Moudden M, et al. Devic's neuromyelitis optica in Morocco. A study of 9-cases. *Rev Neurol* 2005; 161:1191-6.

6. Misu T, Fujihara K, Nakashima L, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; 65:1479-82.
7. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53:1107-14.
8. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66:1485-9.
9. Pittock SJ. Neuromyelitis optica: a new perspective. *Semin Neurol* 2008; 28: 95-104.
10. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: clinical syndrome and the NMO- IgG autoantibody marker. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 318:343-56.
11. 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.
12. Saadoun S, Waters P, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, Papadopoulos MC. Intracerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain* 2010; 133: 349-61.
13. Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, et al. Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin 4 antibody status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84 (1): 29-34.
14. Chiquete E, Navarro-Bonnet J, Ayala-Armas R, Gutiérrez-Gutiérrez N, Solórzano-Melendez A, Rodríguez Tapia D, et al. Neuromyelitis optica: actualización clínica. *Rev Neurol* 2010; 51(5):289-294.
15. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202 (4):473-477.
16. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012; 79:1273-77.
17. Sato D, Callegaro D, Lana-Peixoto M, Waters PJ, De Haidar FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014; 82:1-8.
18. Saadoun S, Waters P, Owens GP, Bennett JL, Vincent A, Papadopoulos MC. Neuromyelitis optica MOG-IgG causes reversible lesions in mouse brain. *Acta Neuropathol Commun.* 2014; 2:35.
19. Matiello M, Kim HJ, Kim W, et al. Familial neuromyelitis optica. *Neurology*.2010; 75(4):310-315.
20. Brum DG, Barreira AA, dos Santos AC, et al. HLA-DRB association in neuromyelitis optica is different from that observed in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16(1):21-29.
21. Liu Q-B, Li Z-X, Zhao G-X, Yu H, Wu Z-Y. No association between identified multiple sclerosis non-MHC risk loci and neuromyelitis optica. *Neurosci Bull.* 2014; 30(6):1036-1044.
22. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol.* 2008; 65(1):78-83.
23. Iyer A, Elson L, Appleton R, Jacob A. A review of the current literature and guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with

- neuromyelitis optica. *Autoimmunity* 2014; 47: 154-61.
24. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler* 2012; 18: 5-10.
25. Figueroa M, Guo Y, Tselis A, et al. Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder associated with metastatic carcinoid expressing aquaporin-4. *JAMA Neurol.* 2014; 71(4):495-498.
26. Yang HK, Woo SJ, Park WY, Hwang JM. Paraneoplastic neuromyelitis optica associated with ANNA-1 antibodies in invasive thymoma. *BMC Ophthalmol.* 2014; 14:106.
27. Verschuur CV, Kooi AJ, Troost D. Anti-aquaporin 4 related paraneoplastic neuromyelitis optica in the presence of adenocarcinoma of the lung. *Clin Neuropathol.* 2015; 34(4):232-236.
28. Verkman AS. Aquaporins in clinical medicine. *Annu Rev Med* 2012; 63:303-16.
29. Li J, Patil RV, Verkman AS. Mildly abnormal retinal function in transgenic mice without Muller cell aquaporin-4 water channels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 573-79.
30. Rash JE, Yasumura T, Hudson CS, Agre P, Nielsen S. Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11981-86.
31. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, Bourque C, Agre P, Ottersen OP. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci* 1997; 17:171-80.
32. Ho JD, Yeh R, Sandstrom A, Chorny I, Harries WE, Robbins RA, et al. Crystal structure of human aquaporin 4 at 1.8 Å and its mechanism of conductance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:7437-42.
33. Lu M, Lee MD, Smith BL, Jung JS, Agre P, Verdijk MA, et al. The human AQP4 gene: definition of the locus encoding two water channel polypeptides in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:10908-12.
34. Crane JM, Bennett JL, Verkman AS. Live cell analysis of aquaporin-4 M1/M23 interactions and regulated orthogonal array assembly in glial cells. *J Biol Chem* 2009; 284:35850-60.
35. Crane JM, Lam C, Rossi A, Gupta T, Bennett JL, Verkman AS. Binding affinity and specificity of neuromyelitis optica autoantibodies to aquaporin-4 M1/M23 isoforms and orthogonal arrays. *J Biol Chem* 2011; 286:16516-24.
36. Phuan P-W, Ratelade J, Rossi A, Trautman L, Verkman AS. Complement-dependent cytotoxicity in neuromyelitis optica requires aquaporin-4 protein assembly in orthogonal arrays. *J Biol Chem.* 2012; 287(17):13829-13839.
37. Matiello M, Schaefer-Klein J, Sun D, Weinshenker BG. Aquaporin 4 expression and tissue susceptibility to neuromyelitis optica. *JAMA Neurol.* 2013; 70(9):1118-1125.
38. Lu DC, Zhang H, Zador Z, Verkman AS. Impaired olfaction in mice lacking aquaporin-4 water channels. *FASEB J* 2008; 22:3216-23.
39. Auguste KI, Jin S, Uchida K, Yan D, Manley GT, Papadopoulos MC, et al. Greatly impaired migration of implanted aquaporin-4-deficient astroglial cells in mouse brain toward a site of injury. *FASEB J* 2007; 21:108-16.
40. Li L, Zhang H, Varrin-Doyer M, Zam-

- vil SS, Verkman AS. Proinflammatory role of aquaporin-4 in autoimmune neuroinflammation. *FASEB J* 2011; 25:1556–66.
41. Ratelade J, Verkman AS. Neuromyelitis optica: Aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44: 1519-30.
42. Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Kawano Y, Masaki K, Yoshimura S, et al. Quantitative assays for anti-aquaporin-4 antibody with subclass analysis in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2012; 18(11):1541-51
43. Capel PJ, Van De Winkel JG, Van Den Herik-Oudijk IE, Verbeek JS. Heterogeneity of human IgG Fc receptors. *Immunomethods* 1994; 4:25–34.
44. Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(9):3701-3706.
45. Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130:1224–34.
46. Saadoun S, Papadopoulos MC. Role of membrane complement regulators in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2015; 21(13):1644-1654.
47. Ratelade J, Zhang H, Saadoun S, Bennett JL, Papadopoulos MC, Verkman AS. Neuromyelitis optica IgG and natural killer cells produce NMO lesions in mice without myelin loss. *Acta Neuropathol (Berl)* 2012; 123:861-72.
48. Saadoun S, Waters P, Macdonald C, et al. Neutrophil protease inhibition reduces NMO-IgG-induced damage in mouse brain. *Ann Neurol* 2012; 71:323-33.
49. Kita H. Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. *Immunol Rev* 2011; 242:161-77.
50. Hendriks JJ, Teunissen CE, De Vries HE, Dijkstra CD. Macrophages and neurodegeneration. *Brain Res Rev* 2005; 48:185-95.
51. Barnett M, Prineas J, Buckland M, Parratt J, Pollard J. Massive astrocyte destruction in neuromyelitis optica despite natalizumab therapy. *Mult Scler* 2012; 18:108-12.
52. Herges K, De Jong BA, Kolkowitz I, 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.
53. Li Y, Wang H, Long Y, Lu Z, Hu X. Increased memory Th17 cells in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 2011; 234:155-160.
54. Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology*. 2014; 82(15):1302-1306.
55. Popescu BFG, Lennon VA, Parisi JE, et al. Neuromyelitis óptica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology*. 2011; 76(14):1229-1237.
56. Jarius S, Franciotta D, Paul F, et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation* 2010; 7: 52.

Correspondencia:
Dr. Claudio Meza Poblete
997906815
claudiomeducm@gmail.com