

MIELITIS TRANSVERSA: PATOGÉNESIS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Chitra Krishnan¹, Adam I. Kaplin², Deepa M. Deshpande¹, Carlos A. Pardo¹ y Douglas A. Kerr¹

TABLA DE CONTENIDOS

1. Resumen
2. Introducción
3. El espectro de trastornos neuroinmunológicos
4. La historia de TM
5. La definición de mielitis transversa
 - 5.1. Criterios de TM
 - 5.2. Evaluación de mielopatías agudas
 - 5.3. Diagnósticos diferenciales/mielopatías no inflamatorias
 - 5.4. Discriminación de la esclerosis múltiple
6. La historia natural de TM
 - 6.1. Epidemiología y presentación clínica de TM
 - 6.2. TM recurrente vs. monofásica
 - 6.3. Pronóstico
7. La inmunopatogénesis de TM
 - 7.1. Patología general de TM
 - 7.2. Inmunopatogénesis de TM
8. El tratamiento de TM
 - 8.1. Esteroides intravenosos
 - 8.2. Intercambio de plasma
 - 8.3. Otro tratamiento inmunomodulatorio
 - 8.4. Manejo a largo plazo
9. Especulaciones sobre el futuro tratamiento de TM
10. Conclusiones
11. Reconocimientos
12. Referencias

1. RESUMEN

La Mielitis Transversa [TM por sus siglas en inglés] es un síndrome clínico en lo cual un proceso mediado por la inmunología causa daño neural a la médula espinal, resultando en varios grados de debilidad, alteraciones sensoriales y disfunción autonómica. La TM puede existir como parte de una enfermedad multifocal del sistema nervioso central (ej. esclerosis múltiple – MS), como una enfermedad multisistémica (ej. lupus eritematoso sistémico) o como una entidad aislada e idiopática. En este artículo, resumimos los esquemas recientes de diagnóstico y clasificación (1), los cuales proveen un armazón para el tratamiento inmediato de pacientes con TM. Adicionalmente, revisamos conceptos de actualidad sobre la historia natural, la inmunopatogénesis y las estrategias de tratamiento para pacientes con TM.

2. INTRODUCCIÓN

La TM es un síndrome raro con una incidencia de entre 1 y 8 casos nuevos por millón personas por año (2). TM está caracterizada por inflamación focal dentro de la médula espinal y manifestaciones clínicas debidas a la disfunción neural resultante de sendas autonómicas, sensoriales y motrices dentro y a través del área inflamada. Frecuentemente hay un borde rostral sensorial bien definido y evidencia de inflamación aguda demostrada por una IRM espinal y punción lumbar. Al lograr el nivel máximo de déficit, aproximadamente el 50% de pacientes ha perdido todo el movimiento de las piernas, casi todos tienen algún grado de pérdida de función de la vejiga y el 80-94% tiene entumecimiento, parestesias o disestesias en forma de banda (2-7). Los síntomas autonómicos variablemente consisten en la urgencia urinaria aumentada, incontinencia de la vejiga o del intestino, dificultad o inhabilidad de evacuar los intestinos, evacuación incompleta o estreñimiento y disfunción sexual (8). Como MS (9), la TM es la manifestación clínica de una variedad de trastornos, con distintas presentaciones y patologías (10). Recientemente, hemos propuesto un esquema de clasificación y diagnóstico que ha definido la TM como o idiopática o asociada con una enfermedad inflamatoria conocida (ej. esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren o neurosarcoidosis) (1). A los pacientes con TM deben ofrecer el tratamiento inmunomodulatorio tal como esteroides y plasmaforesis aunque todavía no hay consenso sobre la estrategia más apropiada. La mayoría de pacientes con TM padece la enfermedad monofásica, mientras hasta el 20% tendrá episodios inflamatorios recurrentes dentro de la médula espinal (serie de casos JHTMC 11, 12).

¹Department of Neurology, Johns Hopkins Transverse Myelitis Center, 600 N. Wolfe Street Pathology 627C, Baltimore MD 21287-6965,

²Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Osler 320, 600 N. Wolfe Street, Baltimore, MD 21287-5371

Tabla 1. El espectro de trastornos neuroinmunológicos

Trastorno	Abreviatura (por siglas en inglés)	Referencias
Músculo		
Polimiositis	PM	27
Dermatomiositis	DM	107
Unión neuromuscular		
Miastenia gravis	MG	25
Nervio periferal		
Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica	CIDP	108, 109
Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Aguda	AIDP/ GBS	13, 79
Médula espinal		
Mielitis Transversa	TM/ ATM	1, 3, 19, 36
Paraparesis Espástica Tropical	TSP/ HAM	28, 29
Síndrome de la Persona Rígida	SPS	24
Médula espinal y nervio óptico		
Neuromielitis Óptica	NMO	26, 101
Nervio óptico		
Neuritis Óptica	ON	110
Cerebro y médula espinal		
Esclerosis Múltiple	MS	9
Encefalomiелitis paraneoplástica	-	111, 112
Cerebro		
Encefalomiелitis Diseminada Aguda	ADEM	113
Trastornos Neuropsiquiátricos Pediátricos Autoinmunes Asociados con Infecciones de Estreptococos	PANDAS	20, 21
Encefalitis de Hashimoto	-	22
Encefalitis de Rasmussen	RE	114, 115

3. EL ESPECTRO DE TRASTORNOS NEUROINMUNOLÓGICOS

Los hallazgos patológicos, inmunológicos y clínicos sobre los pacientes con TM colocan este trastorno en un continuo de trastornos neuroinmunológicos (Tabla 1). En cada trastorno, hay una alteración adquirida en el sistema adquirido o innato, resultando en disfunción y/o daño celular a las células dentro del sistema nervioso. Muchos de los trastornos pueden ser posinfecciosos (TM, ADEM, GBS, PANDAS), un hecho que sugiere que el agente infeccioso inicia una descomposición de la tolerancia inmune para los autoantígenos [“self antigens”]. En GBS, un agente infeccioso precedente (frecuentemente *Campylobacter jejuni*), puede codificar a una imitación molecular que resemblance una gangliosida del huésped expresado en los nervios periféricos, resultando en una herida inmunomediada (13-15). En ADEM y TM, la activación mediada por superantígenos de linfocitos T puede ser un evento importante en la disminución de tolerancia inmune (16-19). En PANDAS, la evidencia hasta ahora sugiere que el desarrollo de anticuerpos antineuronales después de la infección con estreptococos hemolítico de grupo A beta (GABHS) resulta en la disfunción de ganglios basales (20, 21). Semejantemente, NMO, TM recurrente, SPS, encefalomiелitis paraneoplástica, MG y la encefalopatía Hashimoto causan trastornos humorales prominentes que pueden contribuir al disfunción neural (para repaso ver 19, 22-26). Otros trastornos en este grupo como polimiositis, TSP/ HAM, encefalopatía de Rasmussen y TM causan trastornos prominentes de linfocitos T (para repaso ver 27-29). Recientemente se ha mostrado que la MS tiene múltiples subtipos patológicos distintos con grados variantes de contribuciones de los complementes, anticuerpos y linfocitos T (9). Además, en muchos otros trastornos, no es probable que un solo componente del sistema inmune sea responsable por el trastorno clínico y pueda contribuir a la disfunción variada de los linfocitos T, linfocitos B, macrófagos/ las células microgliales y aún las células NK. Semejantemente, los mecanismos del daño neural pueden involucrar múltiples sendas incluso la matanza de células neurales por linfocitos T, el daño por citoquina, la activación de sendas microgliales tóxicas, la deposición inmune-complejo, el daño neural apoptótico o excitotóxico. Aunque TM exista en un continuo de trastornos neuroinmunológicos, las razones para la focalidad distinta de estos trastornos no están claras. Las explicaciones potenciales incluyen la representación antigénica única dentro de un área focal de la médula espinal, el tráfico único de células inmune-efectoras dentro de una región particular de la médula espinal o diferencias específicas regionales en la respuesta inmune (por ejemplo, la elaboración diferencial de citoquinas o la representación antigénica eficiente al sistema inmune dentro de la médula espinal).

4. LA HISTORIA DE TM

Se describieron algunos casos de “mielitis aguda” en 1882 y análisis patológico reveló que algunos fueron debidos a lesiones vasculares y otros a la inflamación aguda (30). Posteriormente, se reportó entre 1922 y 1923 en Inglaterra la ocurrencia de más de 200 casos de encefalomiелitis posvacunal, una complicación de vacunas contra la rabia y viruela (31). Los análisis patológicos de casos fatales revelaron células inflamatorias y desmielinización en vez de la patología vascular que notaron en reportes anteriores. Los reportes posteriores enfatizaron que la TM puede ser una respuesta “alérgica” después de infección

Tabla 2. Criterios diagnósticos de TM

Criterios de Inclusión	
1.	Desarrollo de disfunción autonómica, motora o sensorial que puede atribuirse a la médula espinal
2.	Señales y/o síntomas bilaterales
3.	Nivel sensorial claramente definido
4.	Inflamación dentro de la médula espinal demostrada por pleocitosis LCR o índice IgG elevado o aumentación de gadolinio (si no se cumplen ningunos de los criterios al comienzo de síntomas, repetir las evaluaciones IRM y PL entre 2-7 días después del comienzo de síntomas)
Criterios de Exclusión	
1.	Historia de radiación previa a la espina durante los últimos 10 años
2.	Déficit clínica de distribución arterial consistente con trombosis de la arteria espinal anterior
3.	Etiología compresiva extra-axial por neuroimágenes (IRM de espina preferida. Mielografía TC aceptable. Rayos-X, TC de espina no son adecuados)
4.	Vacios de flujo anormales en el superficie de la médula espinal consistente con AVM
5.	Evidencia clínica o serológica de enfermedad de tejido conectivo (sarcoïdosis, enfermedad de Behçet, síndrome de Sjögren, SLE, trastorno mezclado de tejido conectivo, etc.) (Diagnóstico de TM asociada con tejido conectivo)
6.	Historia clínica de neuritis óptica aparente (Diagnóstico de neuromielitis óptica)
7.	Manifestaciones SNC de sífilis, enfermedad de Lyme, VIH, HTLV-1, micoplasma u otra infección viral (ej. HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, enterovirus) (Diagnóstico de mielitis infecciosa)
8.	Progresión a nadir en menos que 4 horas del comienzo de síntomas
9.	Progresión de síntomas continua más allá de 21 días después del comienzo de síntomas
10.	Anormalidades de IRM del cerebro y de la médula espinal que sugieren la MS y la presencia de bandas oligoclonales en el LCR (sugieren TM asociada con MS. Aplicar criterios McDonald para definir definitivamente la MS)

AVM= Malformación arteriovenosa; SLE= lupus eritematoso sistémico; HTLV-1= virus de células T humanas tipo 1; HSV= virus herpes simple; VZV= virus varicela zoster; EBV= virus Epstein-Barr; CMV= citomegalovirus; HHV= virus herpes humano

porque en muchos pacientes, “la fiebre se había bajado y el sarpullido había empezado a descolorarse” cuando el síntoma de mielitis empezó (32). Algunos casos se reportaron durante dos décadas en las cuales agentes infecciosos, incluso la sarampión, rubeola y micoplasma, fueron aislados directamente del LCR de pacientes con TM, sugiriendo que infección directa de la médula espinal puede ser involucrada en algunos pacientes (33, 34). Fue en 1948 que el Dr. Suchett-Kaye, un neurólogo inglés al Hospital St. Charles en Londres primero utilizó el término “mielitis transversa aguda” (35) en reportar un caso de paraparesis de progresión rápida con un nivel sensorial torácico, ocurriendo como complicación después de infección por neumonía. Se ha usado en forma intercambiable la mielopatía transversa aguda (que incluye la por causas no inflamatorias) y la TM a través de la literatura publicada. Un reporte estableció los siguientes criterios para la mielopatía transversa: disfunción bilateral de la médula espinal que desarrolla durante un período de menos que 4 semanas con un nivel sensorial superior bien definido, sin enfermedad antecedente y sin etiologías compresivas (10). Posteriormente, estos criterios se alteraron para incluir sólo los pacientes los cuales desarrollaron la disfunción aguda motora, sensorial y del esfínter durante menos que 14 días, mientras los pacientes con otra enfermedad neurológica o sistémica fundamental se excluyeron (4). Entonces otros autores definieron la TM como paraparesis de desarrollo agudo (sin especificación de un tiempo al déficit máximo con resultados sensoriales bilaterales y la función disminuida del esfínter, un nivel de trastorno sensorial al nivel espinal segmentado, un curso estable y no progresivo (para distinguir de paraparesis espástica progresiva) y sin evidencia clínica o de laboratorio de compresión de la médula espinal (2). Se excluyeron los pacientes si tenían paraparesis espástica progresiva, un déficit sensorial desigual o síndrome hemimédula [“hemicord”], sífilis, trauma severo de la espalda, cáncer metastático o encefalitis. Para separar aún más las enfermedades con etiologías distintas, se revisaron los criterios sugeridos de TM para incluir sólo los pacientes los cuales progresaron al déficit máximo dentro de 4 semanas y para excluir otras enfermedades conocidas, incluso malformaciones arteriovenosas de la médula espinal, infección por el virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) y sarcoidosis (3). Con estos criterios, se clasificaron los casos de TM como parainfecciosos, relacionados a MS, a la isquemia de la médula espinal o idiopáticos. Más recientemente, las mielopatías agudas no compresivas se clasificaron según un esquema etiológico (36)-1) las relacionadas con MS, 2) una enfermedad sistémica (ej. Lupus eritematoso sistémico (SLE), el síndrome anti-fosfolípido, la enfermedad de Sjögren), 3) posinfecciosas, 4) mielopatías demoradas por radiación, 5) infarto de la médula espinal, y 6) mielopatía idiopática. La presencia de MS o una enfermedad sistémica se determinó por los criterios estándares (37-39), mientras las mielopatías parainfecciosas se diagnosticaron a base de una serología IgM positiva o un aumento de cuatro veces o más en niveles de IgG en dos pruebas sucesivas de un agente infeccioso/ candidato específico. La mielopatía demorada de radiación se diagnosticó según la historia clínica y el infarto de la médula espinal se diagnosticó a base de conclusiones clínicas y de imágenes en ausencia de otras etiologías probables. La mielopatía transversa idiopática se definió en los individuos los cuales no se pudieran categorizar de otra manera y constituyó el 16.5% de este serie.

5. LA DEFINICIÓN DE TM

5.1. Los criterios de TM

Recientemente hemos propuesto un conjunto de criterios diagnósticos lo cual sirvió para distinguir entre la TM y las mielopatías no inflamatorias y para distinguir la TM idiopática de la asociada con trastornos inflamatorios de múltiples sistemas y del SNC multifocal. Estos criterios se resumen en la Tabla 2. Un diagnóstico de TM requiere evidencia de inflamación dentro de la médula espinal. Por causa de que la biopsia de la médula espinal no sea opción práctica para la evaluación rutinaria de estos pacientes, la IRM espinal y el análisis del LCR son las únicas herramientas corrientemente disponibles para determinar la presencia de inflamación dentro de la lesión involucrada. Se requieren una IRM espinal aumentada por gadolinio y una punción lumbar en la evaluación de TM sospechada y hemos propuesto que el diagnóstico de TM requiere aumentación anormal de gadolinio en la médula espinal o pleocitosis del LCR o un índice IgG elevado del LCR (1). Si no se cumplen ninguno de los criterios inflamatorios al comienzo de síntomas, deben repetirse la IRM y punción lumbar entre 2 y 7 días después del comienzo de síntomas para determinar si se cumplen estos criterios inflamatorios. La tasa de síntesis de IgG es un indicador menos específico que el índice IgG del LCR (40, 41) y no debe usarse en el diagnóstico. Las mielopatías vasculares deben diferenciarse de TM por una progresión de síntomas hasta la severidad máxima dentro de menos que 4 horas y la falta de inflamación como definida más arriba. Sin embargo, estos criterios no distinguen completamente las mielopatías musculares de la TM, desde que las mielopatías asociadas con infartos venosos o con malformaciones vasculares pueden desarrollarse más lentamente y pueden no cumplir otros criterios para TM.

El diferenciar la TM idiopática de la atribuida a una enfermedad fundamental también es importante. Muchos trastornos inflamatorios sistémicos (ej. sarcoidosis, SLE, enfermedad de Behçet, síndrome Sjögren) pueden involucrar el sistema nervioso y la TM puede ser algunas de las presentaciones posibles. Así, cada paciente que se presenta con TM debe investigarse para la presencia de una enfermedad inflamatoria sistémica. Información historial importante debe obtenerse del paciente acerca de la presencia de erupciones, sudores nocturnos, úlceras orales o genitales, síntomas "sicca," falta de aliento, dolor pleurítico o hematuria. El examen debe intentar detectar la presencia de uveítis o retinitis, disminución de lacrimación o salivación, erupción en la piel (malar, livedo reticularis, eritema nodosum), úlceras orales o genitales, adenopatía, frotación de fricción pleurítica o pericardiaco u organomegalia. Las pruebas de laboratorio deben incluir lo siguiente: Hemograma con diferencial y frotis, ANA, SSA, SS-B, ESR y complemento. Pueden requerirse pruebas adicionales si se notan señales de vasculitis sistémica.

Desde esta evaluación, puede ser posible distinguir la TM idiopática de la enfermedad-asociada (ej. TM asociada con enfermedad multifocal de SNC o enfermedad inflamatoria sistémica). Esta distinción es importante porque puede evaluarse más cuidadosamente u ofrecer tratamiento inmunoregulatorio a los pacientes de alto riesgo de padecer la MS (42). Semejantemente, los pacientes con TM enfermedad-asociada pueden necesitar seguimiento cuidadoso acerca de complicaciones recurrentes sistémicas y neurológicas y deben ofrecerse tratamiento inmunosupresivo para disminuir el riesgo de recurrencia. Rutinariamente ofrecemos a esos pacientes el tratamiento con azatioprina (2-2,5 mg/ kg/ día), metotrexate (15-20mg/ semana), micofenolate (2-2,5g/ día) o ciclofosfamida (pulsos de 500-1000 mg/ m² cada 4-6 semanas para casos severos) aunque faltan pruebas controladas de estas intervenciones y actualmente se las necesitan.

5.2. La evaluación de pacientes con mielopatías agudas

Recientemente hemos propuesto un esquema diagnóstico para evaluar los pacientes con mielopatías agudas (1). Este algoritmo está reproducido aquí como ha sido aplicado a 354 pacientes consecutivos vistos en el Johns Hopkins Transverse Myelitis Center desde julio 1999 (Figura 1). La primera prioridad es excluir una lesión compresiva. Si se sospecha una mielopatía según la historia y el examen físico, debe obtenerse tan pronto como posible una IRM aumentada por gadolinio de la médula espinal. Si no hay lesión estructural tal como inflamación epidural o masa espinal, debe documentarse la presencia o ausencia de inflamación de la médula espinal con una punción lumbar. La ausencia de pleocitosis llevaría a la consideración de causas de mielopatía no inflamatorias como malformaciones arteriovenosas, lipomatosis epidural, émbolo fibrocartilaginoso o posiblemente la mielopatía inflamatoria temprana (ej. un falso negativo en prueba del LCR). En la presencia de un proceso inflamatorio (definido por aumentación de gadolinio, pleocitosis de células blancas del LCR o un índice elevado de inmunoglobulina en el LCR), uno debe determinar si hay causa infecciosa. Deben realizarse ensayos de reacción en cadena de la polimerasa para determinar si hay partículas virales dentro del LCR (herpes simple 1 y 2, varicela zoster, citomegalovirus, virus Epstein Barr y enterovirus). La detección de la enfermedad de Lyme del LCR típicamente está basada en métodos de detección de anticuerpos (ELISA con inmunoensayo "western blot" confirmatorio) y el índice suero/ LCR frecuentemente ayudan a determinar si hay neuroborreliosis verdadera (43). Puede determinarse evidencia de infección por *M. pneumoniae* por seroconversión, la cual se define por un aumento en título de 4 veces o un único título de $\geq 1:128$.

La próxima prioridad es definir la distribución regional de desmielinización dentro del LCR, desde que algunos trastornos (ej. esclerosis múltiple o encefalomiелitis aguda diseminada) pueden presentarse con TM como la manifestación inicial de enfermedad o en presencia de una enfermedad multifocal. Debe pedirse una IRM cerebral aumentada por gadolinio y potencial visual evocado para buscar estas entidades. La ausencia de áreas multifocales de desmielinización sugiera el diagnóstico de TM aislada y llevara a medidas de tratamiento apropiadas (Sección 8) (1).

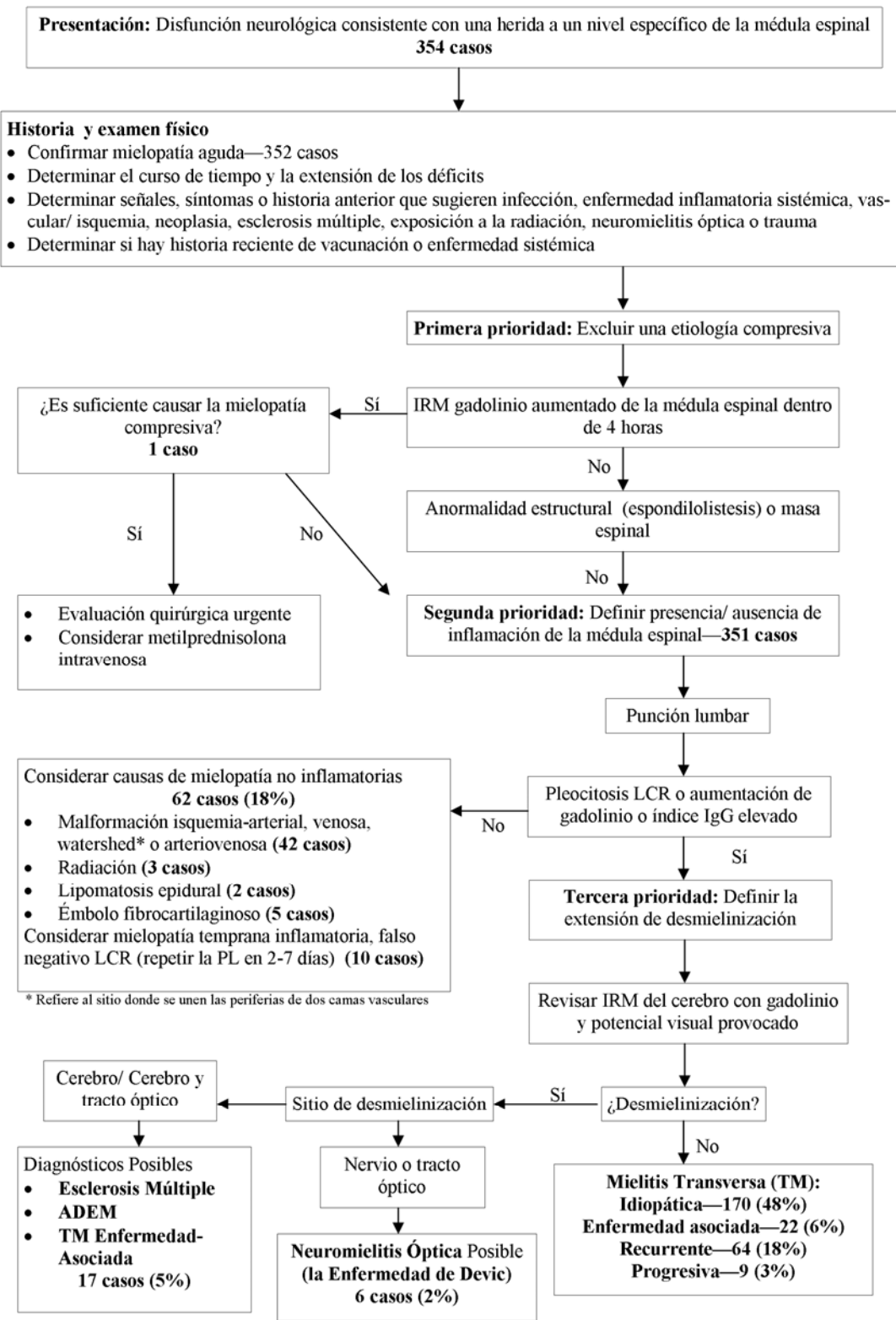


Figura 1. Enfoque diagnóstico a la mielopatía aguda (serie de casos JHTMC)

Frecuentemente la TM se diagnostica erróneamente como poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) o el síndrome Guillain-Barré (GBS), porque ambas condiciones pueden presentarse con pérdida motora y sensorial de progresión rápida que involucra primariamente las extremidades inferiores. La Tabla 3 ilustra los importantes puntos diferenciales entre estas dos condiciones. Una paraplejía pura o paraparesis con una distribución correspondiente de pérdida sensorial puede favorecer a TM, mientras el GBS puede presentarse con un gradiente de pérdida motora y sensorial involucrando

las extremidades inferiores más que las superiores. Cuando debilidad y pérdida sensorial involucran ambas las extremidades superiores e inferiores igualmente con un nivel distinto de la médula espinal, la TM que involucra la región cervical es más probable. Los reflejos tendinosos profundos patológicamente bruscos apoyan la TM. Sin embargo, pacientes con casos fulminantes de TM que incluyen la destrucción significativa de materia gris de la médula espinal pueden presentarse con hipotonía y tener reflejos tendinosos profundos disminuidos o ausentes. La urgencia o retención urinaria es un resultado temprano común en TM y es menos común en GBS. En GBS, dolor disestésico, la envoltura de la extremidad superior y el nervio craneal 7, y reflejos tendinosos profundos ausentes involucrando las extremidades superiores son resultados comunes. Una IRM de la médula espinal puede mostrar un área de inflamación en TM pero no en GBS. Aunque resultados en el LCR para TM no sean consistentes y una cuenta celular elevada pueda estar ausente, normalmente hay una pleocitosis linfocítica moderada y un nivel elevado de proteínas. Esto está en contraste a la disociación albumino-citológica del LCR visto en GBS (44).

5.3. Diagnósticos Diferenciales/ Mielopatías No Inflamatorias

Como indicado más arriba, el algoritmo diagnóstico y los criterios sugeridos primero distinguen las mielopatías inflamatorias y no inflamatorias. Si la historia y evaluación no sugieren un proceso inflamatorio sistémico o del LCR, entonces deben considerarse causas de mielopatía estructurales, metabólicas o isquémicas. La mielopatía vascular puede ser bastante fácil reconocer en presencia de un infarto de la arteria espinal anterior (comienzo de síntomas súbito con una preservación relativa de función de la columna posterior). O puede ser más difícil reconocer en presencia de un infarto venoso o en presencia de una malformación vascular. Puede sospechar el infarto venoso cuando una historia clínica y las pruebas serológicas sugieren un estado pro-trombótico (trombosis de venas profundas, émbolo pulmonar, livedo reticularis, anticuerpos anti-fosfolípidos, mutación del factor V Leiden, resistencia APC o mutación del gen protrombina). Una malformación vascular (fístula AV dural, AVM, angioma cavernoso) puede sospecharse si las imágenes sugieren la presencia de vacíos de flujo o sangramiento a la médula espinal. Una fístula AV dural ocurre más probablemente en hombres de más de 40 años de edad y puede presentarse con una mielopatía progresiva o “tartamudeando” [de progresión intermitente y lenta]. Pacientes con una fístula AV dural pueden reportar una dependencia postural de síntomas y el dolor normalmente es una característica prominente. La angiografía espinal es la prueba diagnóstica preferida para definir la presencia de malformación vascular. Tratamiento endovascular o quirúrgico puede resultar en estabilización o mejora clínica en una proporción notable de pacientes (45-47).

El émbolo fibrocartilaginoso es una causa rara (aunque probablemente subregistrada) de mielopatía aguda (48-51). En la mayoría de casos reportados, había un aumento súbito en presión intra-abdominal o entratorácica antes del comienzo de síntomas, y en algunas autopsias, encontró que material fibrocartilaginoso se había embolizado a la médula espinal. La explicación más probable por estas conclusiones es que el núcleo pulposo se hernió verticalmente a las sinusoides del cuerpo vertebral en respuesta a la presión notablemente elevada, seguida por más herniación por canales vasculares al parénquima de la médula espinal. Debe sospecharse el émbolo fibrocartilaginoso en un paciente con un comienzo súbito de mielopatía que llega a máxima severidad dentro de horas en un paciente con una elevación antecedente de presión entratorácica o intra-abdominal. Las imágenes pueden mostrar una pérdida aguda de altura de discos intervertebrales y cambios de la placa terminal del cuerpo vertebral adyacentes a un área de anomalía de señales T2 dentro de la médula espinal.

La mielopatía de radiación puede desarrollarse en cualquier momento hasta 15 años después de radiación ionizante. Estudios patológicos muestran la envoltura de tejido mielinizado y vasos sanguíneos y es probable que la muerte celular de oligodendrocitos y células endoteliales contribuya al trastorno clínico (52). Los pacientes pueden presentarse con espasticidad de progresión lenta, debilidad, hiperreflexia y urgencia urinaria. Frecuentemente hay una anomalía correspondiente de señales T2 que no está aumentada y afecta preferencialmente la materia blanca más superficial de la médula espinal. Aunque se ha propuesto como opciones de tratamiento la anticoagulación (53, 54) o el oxígeno hiperbárico (55-57), ninguno se ha mostrado ser efectivo en pacientes con mielopatía de radiación.

5.4. Discriminación de Esclerosis Múltiple

La TM puede ser la característica presentante de la MS. Los pacientes que en fin se diagnostican con la MS son más probables tener resultados clínicos asimétricos, síntomas sensoriales predominantes con preservación relativa de sistemas motores, lesiones RM que se extienden por menos que dos segmentos espinales, IRM anormal del cerebro y bandas oligoclonales en el LCR (36, 58-62). Un paciente con desmielinización monofocal del SNC (mielitis transversa o neuritis óptica) cuya IRM cerebral muestra lesiones consistentes con la desmielinización (63) tiene una probabilidad del 83% de cumplir criterios clínicos para MS durante la siguiente década en comparación con el 11% de tales pacientes con una IRM cerebral normal (64).

6. LA HISTORIA NATURAL DE TM

6.1. Epidemiología y Presentación Clínica de TM

La TM afecta individuos de todas edades con picos bimodales entre las edades de 10 a 19 años y 30 a 39 años (2-5). Hay aproximadamente 1.400 nuevos casos diagnosticados en los Estados Unidos por año y aproximadamente 34.000 personas padecen morbilidad crónica de TM en cualquier momento. Aproximadamente el 28% de casos reportados de TM son de niños [serie de casos JHTMC]. No hay predisposición familiar o sexual a la TM.

En aproximadamente el 40% de casos pediátricos se ha reportado una enfermedad precedente dentro de 3 semanas del

Tabla 3. Comparación de TM y GBS

Características	TM	GBS	Característica de Distinción
Resultados Motores	Paraparesis o quadraparesis	Debilidad ascendente EI > ES en etapas tempranas	TM: si envoltura de ES, frecuentemente tan severa como EI; frecuentemente ninguna envoltura de ES GBS: Normalmente hay envoltura ES y es menos severa que envoltura EI temprano en la enfermedad
Resultados Sensoriales	Normalmente pueden diagnosticarse a un nivel espinal	Pérdida sensorial ascendente EI>ES en etapas tempranas	TM: nivel sensorial normalmente identificado. Frecuentemente ninguna envoltura de brazos. GBS: ningún nivel sensorial, normalmente ES menos afectados que EI temprano en la enfermedad
Resultados Autonómicos	Pérdida temprana de control del intestino y la vejiga	Disfunción autonómica del sistema cardiovascular (CV)	TM: urgencia o retención urinarias tempranas y prominentes; inestabilidad CV solo en casos severos más altos que T6 GBS: urgencia o retención urinarias menos comunes; inestabilidad CV más común
Resultados del nervio craneal	Ningunos	Parálisis cerebrales o debilidad facial	GBS: neuropatías craneales son más comunes que en TM
Resultados electrofisiológicos	Resultados EMGNVC pueden ser normales o pueden implicar la médula espinal: Conducción central prolongada en potencial somatosensorial evocado (PSE) Latencias o falta de PSE en conjunción con potenciales de acción normales de nervios sensoriales	Resultados EMGNVC confinados al SNP: velocidad reducida de conducción de nervios sensoriales y/o motores, latencias distales prolongadas; bloqueo de conducción; reflejo H reducido normalmente presente	La falta de anomalías de nervios periféricos en un paciente con debilidad y pérdida sensorial progresivas debe sugerir la evaluación de la médula espinal para patología En contraste, pacientes con TM sospechada pero resultados radiológicos, clínicos o laboratorios equivócales pueden justificar un examen de nervios periféricos
Resultados IRM	Normalmente un área focal de señal T2 aumentado con o sin aumentación gadolinio	Normales	Anormalidades IRM pueden ayudar a diagnosticar un paciente quien le sospecha padecer GBS de TM
LCR	Normalmente, pleocitosis LCR y/o índice IgG aumentado	Normalmente, proteína elevada en ausencia de pleocitosis LCR	Pleocitosis LCR e índice IgG elevada pueden ayudar a diferenciar entre GBS y TM al diagnosticar un paciente

EI= extremidades inferiores; ES= extremidades superiores

comienzo del trastorno, incluso síntomas no específicos como fiebre, náuseas y dolor muscular (44, 65) [serie de casos JHTMC]. El 30% de todos los casos de TM pediátrica referidos a un centro académico tenía una historia de una inmunización dentro de un mes del comienzo de síntomas [serie de casos JHTMC]. Aunque se reporte comúnmente una inmunización antes del comienzo de TM, la relación a esta condición no es clara por causa de información insuficiente.

La TM se caracteriza clínicamente por síntomas de desarrollo agudo o subagudo y señales de disfunción neurológica en los nervios y tractos nerviosos motores, sensoriales y autonómicos de la médula espinal. La debilidad se describe como un paraparesis que progresa rápidamente empezando con las piernas y ocasionalmente progresando a involucrar también los brazos. Inicialmente puede notarse la flacidez con señales pirámides de apariencia gradual por la segunda semana de la enfermedad. Puede documentarse un nivel sensorial en la mayoría de casos. El nivel sensorial más común en adultos es la región mediotorácica, aunque niños pueden tener frecuencia más alta de envoltura de la médula espinal cervical y un nivel sensorial cervical (66). El dolor puede ocurrir en la espalda, las extremidades o el abdomen. Las parestesias son un síntoma inicial común en adultos con TM pero son excepcionales para niños (67). Los síntomas autonómicos se consisten variablemente en urgencia urinaria aumentada, incontinencia de la vejiga o del intestino, dificultad o inhabilidad evacuar los intestinos, evacuación incompleta o estreñimiento intestinal (8). Comúnmente la disfunción sexual es resultado de la envoltura del sistema nervioso autonómico y sensorial en TM (68, 69). La anestesia de envoltura del nervio pudendal (S2-S4) resulta en sensación disminuida en hombres y mujeres. Adicionalmente los problemas sexuales de varones con disfunción parasimpática (S2-S4) y simpática (T10-L2) en pacientes con TM incluyen la disfunción eréctil, los trastornos de eyaculación y dificultad llegar orgasmo. Los problemas sexuales de mujeres correspondientes incluyen la lubricación reducida y dificultad llegar orgasmo.

Además de señales y síntomas directos de envoltura de la médula espinal por el sistema inmune en TM, también parece que hay efectos indirectos manifestados como depresión reminiscentes de lo que ha sido descrito en MS (observaciones no publicadas) (70). Esta depresión no se corresponde notablemente con el grado de inhabilidad física y puede tener consecuencias letales resultando en suicidio en casos severos si dejada sin tratamiento.

Al llegarse al nivel máximo de déficit, aproximadamente el 50% de pacientes ha perdido todo movimiento de las piernas, casi todos los pacientes tienen algún grado de disfunción de la vejiga, y el 80-94% de pacientes padece entumecimiento, parestesias o disestesias en forma de banda (2-7). En más que el 80%, los pacientes llegan hasta su nadir clínico dentro de 10 días del comienzo de síntomas (44). Aunque el curso temporal puede variarse, la función neurológica normalmente se empeora progresivamente durante la fase aguda desde entre 4 y 21 días (1).

Frecuentemente la IRM espinal y punción lumbar muestran evidencia de inflamación aguda (2-4, 7, 10, 61, 71). En nuestra serie de casos de 170 casos de TM idiopática, la IRM mostró una anomalía del señal cervical T2 en el 44% y una anomalía del señal torácico T2 en el 37% de casos. El 5% de pacientes tenía lesiones multifocales y el 6% mostró una lesión hipointensa T1. Esto correspondió a los siguientes niveles sensoriales clínicos: 22% cervical, 63% torácico, 9% lumbar, 6% sacral y falta de nivel sensorial en el 7%. La extensión rostral-caudal de la lesión recorrió un segmento vertebral en muchos pacientes hasta atravesar la médula espinal entera en dos pacientes. En el 74% de pacientes, la lesión T2 también se aumentó con gadolinio. El 42% de pacientes tenía pleocitosis LCR con recuento medio de células blancas de 38 ± 13 células (rango 0-950 células). El 50% de pacientes reveló un nivel elevado de proteínas (nivel medio de proteínas 75 ± 14 g/ dl). La Tabla 4 alista algunas de las características radiológicas que distinguen las varias mielopatías agudas.

6.2. TM Monofásica vs. Recurrente

El 75-90% de pacientes TM experimenta la enfermedad monofásica y no tiene evidencia de enfermedad multifásica o multi-sistémica. Más comúnmente, los síntomas dejan de progresar después de 2-3 semanas y las anomalías del LCR e IRM estabilizarán y empezarán a resolverse. Sin embargo, hay algunas características que predicen la enfermedad recurrente (Tabla 5). Los pacientes con lesiones multifocales de la médula espinal, lesiones desmielinizantes del cerebro, bandas oligoclonales en el LCR, trastorno mezclado de tejido conectivo o autoanticuerpos del suero (más notablemente SS-A) tienen riesgo más alto de recurrencia (72). Estudios preliminares sugieren que los pacientes con perfiles anormales de citoquinas del LCR (notablemente IL-6) también pueden tener riesgo aumentado de TM recurrente, aunque tienen que validarse estas conclusiones antes de que sean utilizadas clínicamente (73). En este momento, no entendemos la contribución relativa de estos factores para determinar si se justifican tratamiento inmunomodulatorio crónico.

6.3. Pronóstico

Algunos pacientes con TM pueden experimentar recuperación de función neurológica a pesar de si recibieron terapia específica. La recuperación, si ocurre, debe empezarse dentro de 6 meses y la mayoría de pacientes muestra alguna restauración de función neurológica dentro de 8 semanas (67, serie de casos JHTMC). La recuperación puede ser rápida durante meses 3-6 después del comienzo de síntomas y puede continuar, aunque sea a una tasa más lento, por hasta 2 años (44, 66, serie de casos JHTMC). Las series de casos longitudinales de TM revelan que aproximadamente 1/3 de pacientes se recupera con pocas o ningunas secuelas, 1/3 se deja con un grado moderado de inhabilidad permanente, y 1/3 padece inhabilidades severas (4, 5, 10, 44, 65). Knebusch estimó que un resultado bueno con andadura normal, síntomas urinarios leves, y mínimos señales sensoriales de neuronas motor superiores ocurrió en el 44%. Un resultado aceptable con espasticidad leve pero ambulación independiente, urgencia y/o estreñimiento, y algunos señales sensoriales ocurrió en el 33%, y un resultado pobre con la inhabilidad caminar o un trastorno severo de andadura, ausencia de control del esfínter y déficit sensorial el 23%. El grupo similar de pacientes que seguimos a Johns Hopkins es más severo con solo el 20% que experimenta un resultado bueno por esas definiciones, probablemente un reflejo de una tendencia de referencia hacia a un centro de cuidado del tercer nivel. Los síntomas asociados con resultado pobre incluyen dolor de espalda como queja inicial, progresión rápida a síntomas máximas dentro de horas del comienzo, choque espinal y trastorno sensorial hasta el nivel cervical (67). La presencia de proteína 14-3-3, un marcador de daño neuronal, en el LCR durante la fase aguda también puede predecir un resultado pobre (74).

7. INMUNOPATOGENESIS DE TM

7.1. Patología General de TM

La patología de mielopatías agudas refleja el carácter heterogéneo de estos trastornos. Poco estudios hasta ahora han descrito la patología de mielitis aguda y la mayoría de estas descripciones patológicas son reportes de casos clinicopatológicos (75-77). Datos patológicos de autopsias y biopsias de pacientes con lesiones de la médula espinal sospechadas luego confirmaron ser asociados con mielitis han sido estudiados al JHTMC (datos no publicados). Estos datos confirman aún más que la TM es una condición inflamatoria asociada con mecanismos inmune-mediados. Verdaderamente, todos los pacientes los cuales cumplieron los criterios para diagnóstico de TM y proveyeron muestra del tejido de la médula espinal (biopsia o autopsia) tenían cambios inflamatorios. Estas anomalías patológicas invariablemente incluyeron infiltración focal por monocitos y linfocitos en segmentos de la médula espinal y áreas perivasculares y una activación astrogliar y microglial invariable (Figura 2). La amplitud y extensión de estas características inflamatorias varían y se determinan por los factores etiológicos y el perfil temporal de los cambios mielopáticos. La presencia de cambios de la materia blanca, desmielinización y daño axonal es prominente en la mielitis posinfecciosa. Sin embargo, la envoltura del compartimento central de la médula espinal, la materia gris o las neuronas también es prominente en algunos casos, un resultado que apoya el visto que con la TM, pueden estar afectados igualmente los compartimentos de materia gris tal como los de materia blanca. En algunas biopsias obtenidas durante las fases agudas de mielitis, la infiltración de linfocitos CD4+ y CD8+ en conjunción con una presencia aumentada de monocitos es bien prominente. En biopsias obtenidas durante fases subagudas de lesiones mielopáticas, se observe infiltración prominente por monocitos y

Tabla 4. Características de imágenes para mielopatías agudas

Característica de Imágenes	Diagnóstico Sugerido
Sangre dentro de la médula espinal (señales T1 y T2 brillantes y oscuros)	Malformación vascular tal como angioma cavernoso o fistula AV dural
Vacios de flujo dentro de la médula espinal	Fistula AV dural o AVM
Anormalidad del señal T2 central	Hipertensión venosa
Lesión de aumentación en forma de anillo [“ring-enhancing”]	Infección o tumor (pero considerar curso de esteroides IV para excluir un proceso inflamatorio antes de progresar a biopsia)
Pérdida aguda de altura vertical de discos intervertebrales y correspondiente anomalía del señal T2	Considerar émbolo fibrocartilaginoso
Lesión fusiforme que se extiende por más de 3 segmentos de la médula espinal	Considerar neuromielitis óptica o TM enfermedad-asociada
Lesión T2 brillante en materia blanca que ocupa menos que 2 segmentos de la médula espinal en una extensión rostral-caudal y menos que 50% del diámetro de la médula espinal	Considerar la MS
Lesión T2 de la médula espinal adyacente al hernia discal o arista espondilítica, pero falta de compresión de la médula espinal	Considerar compresión dinámica de la médula espinal que ocurre sólo durante flexión o extensión (rayos x flexión-extensión para determinar la presencia de movilidad anormal del columna vertebral; IRM en posición de flexión o extensión en vez de posición neutral)

Tabla 5. TM recurrente vs. monofásica

Características	Monofásica	Recurrente
IRM Espinal	Lesión T2 sólitica	Múltiples lesiones distintas o una lesión fusiforme que se extiende por ≥ 3 segmentos de la médula espinal
IRM del Cerebro	Normal	Anormalidades T2/ FLAIR
Serología de Sangre	Normal	≥ 1 autoanticuerpos (ANA, dsDNA, fosfolípido, c-ANCA)
SS-A	Negativo	Positivo
Bandas Oligoclonales LCR	Negativo	Positivo
Enfermedad Sistémica	Ninguna	Trastorno de los tejido conectivos
Envoltura del Nervio Óptico	No	Sí
IL-6 en el LCR	Elevación sostenida (>50 pg/ ml) (sólo investigación)	Declinante o normal (<50 pg/ ml) (sólo investigación)

fagocitos y macrófagos. En algunos casos, trastornos autoinmunes tal como SLE, llegan a lesiones vasculíticas que producen áreas focales de isquemia de la médula espinal sin inflamación prominente (78). Estas observaciones inmunopatológicas confirman aún más que la TM es un trastorno inmunomediado que involucra reacciones celulares y quizás factores humanos que dañen compartimentos de la médula espinal.

7.2. Inmunopatogénesis de TM

Se cree que la patogénesis de TM está inmunomediada. En apoyo de este mecanismo, la mayoría de pacientes tiene pleocitosis del LCR y descomposición de la barrera sangre-cerebro dentro de un área focal de la médula espinal. En el 30-60% de casos de TM idiopática, hay una enfermedad antecedente sistémica, gastrointestinal o respiratoria (2-5, 7, 10, 65).

Así, en los pacientes con TM, es probable que haya una activación anormal del sistema inmunológico que resulta en inflamación y daño dentro de la médula espinal. Hay varios mecanismos potenciales propuestos para esto (19). Una variedad de agentes infecciosos codifica imitaciones moleculares (ej. proteínas, glucolípidos o proteoglicanos) que parecen autoantígenos. La generación de una respuesta inmune a la imitación entonces puede resultar en una activación inmune de reacción cruzada contra tejido normal existente [“self”]. Este mecanismo está bien establecido en el síndrome Guillain-Barré, un trastorno inflamatorio monofásico de los nervios periferales que normalmente ocurre después de infección (79-81). También estudios más recientes han implicado este mecanismo en una variedad de enfermedades inflamatorias del SNC (82-85). Esta imitación molecular puede estimular los linfocitos de células T, así descomponiendo la tolerancia inmune del tejido “self” (82). Alternativamente, la imitación molecular puede estimular la generación de anticuerpos que tienen reacciones cruzadas con antígenos normales, resultando en la formación de un complejo inmune y la activación de daño de tejido normal mediado por el complemento o la célula (83-85). Estos anticuerpos pueden funcionar como antagonistas a receptores celulares y alterar la actividad, el metabolismo o las señales de las células (85).

Otro vínculo entre una infección antecedente y el desarrollo de TM puede ser la activación fulminante de linfocitos por superantígenos microbianos. Los superantígenos son péptidos microbianos que tienen una capacidad única para estimular una

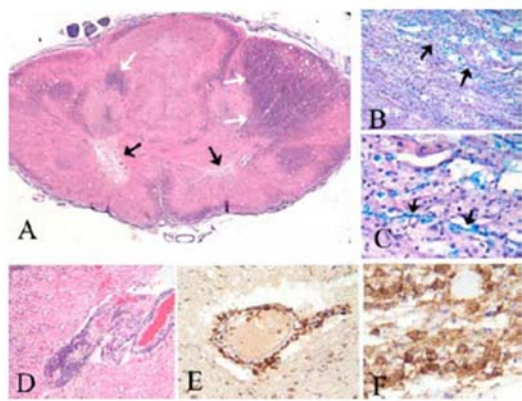


Figura 2. Una histología de TM. A: Tinción de mielina de una sección de la médula espinal cervical de un paciente que murió durante una etapa subaguda de TM. Hay algunas áreas mielinizadas que se quedan (flechas blancas) y focos de degeneración quística en los cuernos anteriores (flechas negras). Lo que queda de la médula espinal muestra inflamación crónica y desmielinización (tinción LFB/HE). B: Un área de desmielinización de la misma médula espinal como A que muestra áreas de degeneración activa de mielina y fibra (tinción LFB/HE). C: Alta magnificación de algunas fibras mielinizadas que se quedan en áreas de inflamación activa (tinción LFB/HE). D: Área focal de inflamación subaguda y acumulación perivascular de células inflamatorias vista en una biopsia obtenida de un paciente con TM aguda (tinción H&E). E: Infiltración perivascular por linfocitos T como demostrada por la inmunocitoquímica en un área de inflamación activa en un paciente con TM (inmunotinción CD3). F: Infiltración por macrófagos en un área de mielitis (inmunotinción HLA-Dr).

cantidad grande de linfocitos en manera única en comparación con antígenos convencionales. La estimulación de grandes cantidades de linfocitos puede iniciar la enfermedad autoinmune por activar clonos autoreactivos de las células T (86, 87). En tanto que se conoce muy poco definitivamente sobre lo que inicia inflamación del SNC de pacientes con TM, actualmente no se entiende nada sobre los mecanismos de daño a los tejidos por esta enfermedad inflamatoria.

Recientemente hemos llevado a cabo una serie de investigaciones que describen los trastornos inmunológicos de pacientes con TM (73, 88). Hemos encontrado que los niveles de interleucina 6 (IL-6) en el LCR de pacientes con TM estuvieron notablemente elevados en comparación con los pacientes de control y los con MS. Mientras niveles de IL-6 relativamente bajos en pacientes con MS no les pusieron en correlación con la inhabilidad, niveles de IL-6 en pacientes con TM estuvieron en alta correlación con y predijeron fuertemente la inhabilidad. Los niveles de IL-6 en el LCR de pacientes con TM estuvieron en correlación con los metabolitos de óxido nítrico (NO), lo cual también se vincula con la inhabilidad. Por lo tanto, sugerimos que el aumento notable de regulación de IL-6 está en correlación con la producción aumentada de NO y que esta elevación está relacionada etiológicamente con el daño de tejido que causa la inhabilidad clínica en TM.

8. TRATAMIENTO DE TM

8.1. Los Esteroides Intravenosos

Frecuentemente se instituyen los esteroides intravenosos para pacientes con TM aguda. Aunque no hay un estudio randomizado controlado por placebo que apoya estas medidas, la evidencia sobre trastornos relacionados y experiencia clínica apoya este tratamiento (89-93). Adicionalmente, hay algunos estudios pequeños los cuales apoyan la administración a pacientes con TM (94-97). Un estudio de cinco niños con TM severa que recibieron Solumedrol (1g/1.73 metro cuadrado al día) por 3 ó 5 días consecutivos seguido por prednisona oral por 14 días reportó efectos beneficiosos en comparación con diez controles históricos (96). En el grupo tratado por esteroides, el tiempo mediano hasta caminar fue 23 días vs. 97 días, recuperación completa ocurrió en el 80% vs. el 10% y recuperación motora completa a un año estuvo presente en el 100% vs. el 20%. No ocurrieron ningunos efectos adversos por causa de los tratamientos de esteroides.

Otras investigaciones sugieren que puede que la administración intravenosa de esteroides no sea efectiva en pacientes con TM (44, 67, 98). El más significativo de estos manuscritos (98) comparó 12 pacientes con TM vistos entre 1992 y 1994 los cuales no recibieron esteroides con 9 pacientes vistos entre 1995 y 1997 que los recibieron. Aunque los autores clamaron que no había diferencia estadística significativa entre los resultados de los grupos, es evidente que los pacientes con TM los cuales recibieron esteroides fueron más probables a recuperar y menos tenían mal resultado según el Índice de Barthel (33% vs. 67%). Por lo tanto, la evidencia disponible sugiere que los esteroides intravenosos son algo efectivos si están suministrados durante la fase aguda de TM. Sin embargo, estos estudios no definieron rigurosamente la TM y por lo tanto probablemente incluyeron pacientes con mielopatías no inflamatorias.

A nuestro centro, rutinariamente ofrecemos metilprednisolona (1000mg) o dexametasona (200mg) intravenosas por 3 a 5 días a menos que no haya razones importantes para evitar esta terapia. Frecuentemente la decisión ofrecer la continuación de esteroides o añadir nuevo tratamiento se base en el curso clínico y la aparición en IRM al fin de 5 días de esteroides.

8.2. Intercambio de Plasma

El intercambio de plasma (PLEX) frecuentemente se inicia si un paciente padece TM moderada a severa (ej. la inhabilidad caminar, función autonómica notablemente impedida y pérdida sensorial en los extremidades inferiores) y exhibe poca mejoría clínica dentro de 5-7 días de esteroides intravenosos. El PLEX se ha mostrado ser efectivo en adultos con TM y otros trastornos inflamatorios del SNC (99-101). Las características que predicen una respuesta favorable al PLEX incluyen tratamiento temprano (menos que 20 días del comienzo de síntomas), el sexo varón y una lesión clínica incompleta (ej. alguna función motora en las extremidades inferiores, reflejos vigorosos o intactos) (102). Es nuestra experiencia que el PLEX puede mejorar apreciablemente los resultados de pacientes con TM severa (aunque incompleta) y los cuales no se han mejorado apreciablemente con esteroides intravenosos.

8.3. Otro Tratamiento Inmunomodulatorio

Actualmente no existe información controlada sobre el uso de otras estrategias de tratamiento en pacientes con TM aguda. Algunos clínicos consideran ciclofosfamida intravenosa por dosis pulso ($500-1000 \text{ mg/ m}^2$) para pacientes con TM que continúa a progresar a pesar de terapia de esteroides intravenosos. Es la experiencia de nuestro centro que algunos pacientes responderán notablemente a ciclofosfamida intravenosa y que este tratamiento merece la consideración mientras esperamos pruebas de placebo de doble incógnita. Sin embargo, debe suministrarse el ciclofosfamida bajo los auspicios de un equipo experimentado de oncología y los cuidadores deben monitor al paciente cuidadosamente para cistitis hemorrágica y citopenias.

La filtración del LCR es una terapia nueva todavía no disponible en los Estados Unidos en la cual el LCR está filtrado para factores inflamatorios (incluso células, complemento, citoquinas y anticuerpos) antes de estar introducido otra vez al paciente por infusión. En una prueba randomizada de filtración LCR versus PLEX para AIDP, la filtración LCR se toleró mejor y fue por lo menos tan efectiva (103). Actualmente se inician las pruebas clínicas para la filtración LCR.

Debe considerarse la terapia inmunomodulatoria crónica para el subgrupo pequeño de pacientes con TM recurrente. Aunque no se conoce el régimen ideal de tratamiento, tratamos a los pacientes más frecuentemente con azathioprina ($150-200 \text{ mg/ día}$), metotrexate ($15-20 \text{ mg/ semana}$) o micofenolate ($2-3 \text{ g/ día}$), aunque también puede usarse ciclofosfamida oral (2 g/ kg/ día) en pacientes con enfermedad inflamatoria sistémica. Con cualquier de estas medicinas, tienen que seguirse los pacientes sobre transaminitis o leucopenias.

8.4. El Manejo a Largo Plazo

Muchos pacientes con TM requieren cuidado rehabilitativo para prevenir complicaciones secundarias de inmovilidad y para mejorar sus habilidades funcionales. Es importante empezar las terapias físicas y ocupacionales temprano durante el curso de recuperación para prevenir problemas relacionados con la inmovilidad como descomposición de la piel y contracciones de tejido suave que llevan a la pérdida de amplitud de movimiento. Se resumen en Tablas 6 y 7 los principios de la rehabilitación durante las fases tempranas y crónicas. Durante el periodo temprano de recuperación, la educación familiar es esencial para desarrollar un plan estratégico para manejar los desafíos de independencia después del regreso a la comunidad. Un parte importante del manejo en esta etapa es el asesoramiento y rendimiento para tablillas diseñadas para mantener por manera pasiva la posición óptima de extremidades que no pueden moverse activamente.

El manejo de TM a largo plazo requiere atención a varios asuntos. Estos son los efectos residuos de cualquier herida a la médula espinal incluso TM. En adicción a crónicos problemas médicos, hay asuntos progresivos de pedir el equipaje apropiado, entrar otra vez en la escuela para los niños y en la comunidad y enfrentarse con los efectos psicológicos de esta condición por los pacientes y sus familias.

La espasticidad frecuentemente es un problema muy difícil manejar. La meta clave es permanecer flexible con una rutina de estirarse con ejercicios de estiramiento activo y un programa de reforzar con tablilla para una extensión prolongada. Comúnmente se usan estas tablillas a los tobillos, las muñecas o los codos. También se recomienda un programa apropiado de fortalecer el músculo más débil que actúa a una coyuntura y un régimen para mejorar la condición aeróbica. Estas intervenciones son sostenidas por medidas adicionales que incluyen medicamentos contra la espasticidad (ej. diazepam, baclofen, dantrolene, tiagabine), inyecciones terapéuticas de la toxina botulínica y el uso serial de moldes. La meta terapéutica es mejorar la función del paciente en hacer actividades específicas de la vida diaria (ej. alimentarse, vestirse, bañarse, limpiarse, moverse) a través de mejorar la amplitud de movimiento de las coyunturas, enseñarle estrategias compensativas efectivas y aliviar el dolor.

Otra área de mayor preocupación es el manejo eficaz de función de la vejiga y el intestino. Una dieta alta en fibra, el ingreso oportuno y adecuado de líquidos, medicaciones para regular las evacuaciones intestinales y sondaje vesical aséptico intermitente son los componentes básicos para éxito. Se recomiendan evaluaciones regulares por especialistas médicos para estudios urodinámicos y ajustes al programa del intestino para prevenir complicaciones potencialmente graves.

9. ESPECULACIONES SOBRE FUTUROS TRATAMIENTOS DE TM

El trabajo durante los últimos años ha empezado a revelar anomalías fundamentales inmunes en pacientes con TM y trastornos neuroinmunológicos relacionados. La generación de autoanticuerpos y la presencia de niveles de citoquinas de altura anormal en el LCR probablemente son eventos inmunopatogénicos importantes en muchos pacientes con TM. Aunque TM es un síndrome heterogéneo que se asocia con patologías distintas, estrategias de clasificación recientes han intentado identificar pacientes con eventos inmunopatogénicos probablemente similares. Mientras terapias actuales por la mayoría no son específicas, terapias futuras serán concentradas más específicamente a los eventos inmunopatogénicos críticos en TM. Por ejemplo, estrategias en desarrollo identifican más efectivamente los autoanticuerpos y el antígeno a lo cual ellos responden (104, 105), posibilitando el desarrollo de objetivos científicos para bloquear los efectos de estos autoanticuerpos. Adicionalmente, algunas estrategias existen y actualmente se desarrollan más que alteran específicamente los perfiles de citoquinas o los efectos de estas citoquinas dentro del sistema nervioso. Sin embargo, una nota de precaución existe de estudios recientes que examinan la modulación TNF- α en pacientes con esclerosis múltiple o enfermedad reumatológica sistémica: una reducción de TNF- α en la sangre puede iniciar una desmielinización paradójica (106). Estas conclusiones sugieren que alteraciones secundarias en la

Tabla 6. El Manejo Crónico de Pacientes con TM

General	<ul style="list-style-type: none"> Rehabilitación es crítica Considerar fuertemente la rehabilitación internada Terapia diaria en tierra y/o acuática por 8-12 semanas Estar de pie diariamente por 45-90 minutos. Si paciente no está ambulatorio, usar marco de apoyo Densimetría ósea: vitamina D, Calcio Evaluar para la depresión y tratar si interfiere con la rehabilitación
Disfunción de la Vejiga	<ul style="list-style-type: none"> Asesar la habilidad vaciar espontáneamente Evitar Crede (pujar para iniciar el orinar) porque puede ser peligroso Evaluar el residuo después de evacuación. Si >80cc, considerar sondaje vesical aséptico intermitente (meta volúmenes menos de 400cc) No se requiere cistometrograma en fase aguda Receta anticolinérgica si hay urgencia significativa Jugo de arándano rojo agrio para acidificación urinaria
Disfunción del Intestino	<ul style="list-style-type: none"> Dieta alta en fibra Ingreso aumentado de líquidos “Disimpacción” digital [sacar los heces fecales manualmente] Programa del intestino: Colace, Senekot, Dulcolax, Docusate PR, Bisacodyl en base de agua, Miralax, enemas cuando necesarias
Debilidad	<ul style="list-style-type: none"> Programa de fortalecer los músculos débiles Actividades para aumentar la amplitud de moción de coyunturas (ROM) pasivas y activas Consulta para terapia ocupacional/ física Tablillas o aparatos ortopédicos cuando necesarios
Dolor o disestesias	<ul style="list-style-type: none"> Ejercicios ROM Gabapentin Carbamazepine Nortriptyline Tramadol Evitar narcóticos si posible
Espasticidad	<ul style="list-style-type: none"> Ejercicios ROM Acuaterapia Baclofen Tizanidine Diazepam Toxina botulínica Tiagabine

Principios de Rehabilitación Temprana (semanas a meses)

Tabla 7. El Manejo Crónico de Pacientes con TM

General	<ul style="list-style-type: none"> Evitar complicaciones secundarias Examinar para escoliosis en pacientes con lesiones altas/ severas Rayos-X seriales de flexión/ extensión para seguir ángulo Higiene de piel para evitar descomposición Tratar fatiga: Amantidine, Metilfenidate, Modafinil, CoQ10 Densimetría ósea: Vitamina D, Calcio, terapia de bisfosfonate Considerar y tratar depresión
Disfunción de la Vejiga	<ul style="list-style-type: none"> Estudio urodinámico para síntomas irritantes o obstructivas Receta anticolinérgica si hiperactividad del destrusor: Ditropan o Detrol de liberación prolongada Bloqueador adrenérgica si disfunción del esfínter: Flomax, etc. Sondaje vesical aséptico intermitente es seguro a largo plazo Jugo de arándano rojo agrio/Vitamina C para acidificación urinaria Considerar estimulación del nervio sacro
Disfunción del Intestino	<ul style="list-style-type: none"> Dieta alta en fibra Ingreso aumentado de líquidos “Disimpacción” digital [sacar los heces fecales manualmente] Programa de medicamentos para el intestino: Colace, Senekot, Dulcolax, Docusate PR, Bisacodyl en base de agua, Miralax, enemas cuando necesarias
Disfunción Sexual	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores Fosfodiesterasa V
Debilidad	<ul style="list-style-type: none"> Programa de fortalecer los músculos débiles Actividades ROM pasivas y activas Tablillas o aparatos ortopédicos cuando necesarios Continuar terapia en tierra/ agua Dispositivos de ambulación cuando apropiadas Estar de pie 45-90 minutos diariamente. Marco de apoyo si no ambulatorio Evaluación ortopédica si desbalance de coyunturas
Dolor o disestesias	<ul style="list-style-type: none"> Ejercicios ROM Gabapentin Carbamazepine Nortriptyline Tramadol Lidocaína tópica (parche o crema) Baclofen intratecal o opioides
Espasticidad	<ul style="list-style-type: none"> Ejercicios ROM y aquaterapia Baclofen Tizanidine Diazepam Toxina botulínica Tiagabine Prueba de baclofen intratecal

Principios de Rehabilitación Tarde (meses a años)

función del sistema inmune pueden ocurrir como respuesta al bloqueo de alguna senda sola y que puede ser ideal un “enfoque de cóctel” intentado a parar múltiples sendas pro-inflamatorias.

10. CONCLUSIONES

La TM es un síndrome clínico causado por inflamación focal de la médula espinal. Muchos casos son posinfecciosos y se piensan debidos a una anomalía transigente en el sistema inmune que resulta en daño a un área focal de la médula espinal. Estudios recientes han acentuado la necesidad de clasificar TM según si hay evidencia de enfermedad sistémica o enfermedad multifocal del SNC. La importancia de esto puede ser ofrecer estrategias de tratamiento distintas a pacientes con formas de TM distintas. Aunque se quedan desconocidas las causas de TM, avances recientes han sugerido que trastornos específicos de citoquinas probablemente contribuyen a la inhabilidad sostenida. Los pacientes frecuentemente quedan con inhabilidad sostenida debido a daños a neuronas autonómicas, sensoriales o motores dentro de la médula espinal. Futuras investigaciones intentarán definir los iniciadores para trastornos del sistema inmune, los mecanismos efectores que propagan la respuesta inmune anormal y senda de daño celular iniciada por la respuesta inflamatoria dentro de la médula espinal. Últimamente, esto puede permitirnos identificar los pacientes a riesgo de desarrollar la TM, tratar específicamente los aspectos dañinos de la respuesta inmune, y/o ofrecer tratamientos neuroprotectores los cuales minimizan el daño neural que ocurre en respuesta a la inflamación.

11. RECONOCIMIENTOS

Reconocemos el apoyo y las esfuerzos de la Asociación de Mielitis Transversa (TMA) y su presidente Sanford Siegel. La TMA sirve un papel crítico para la comunidad TM y los investigadores que intentan entender y tratar este trastorno. También reconocemos el apoyo financiero de Bruce Downey, Katie Sandler Fund para investigación sobre TM y la Claddagh Foundation al Johns Hopkins TM Center.

12. REFERENCIAS

1. Transverse Myelitis Consortium Working Group: Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 59, 499-505 (2002)
2. Berman, M. Feldman, S. Alter, M. Zilber, N. & E. Kahana: Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology* 31, 966-971 (1981)
3. Jeffery, D.R. Mandler, R.N. & L.E. Davis: Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. *Arch Neurol* 50, 532-535 (1993)
4. Christensen, P.B. Wermuth, L. Hinge, H.H. & K. Bomers: Clinical course and long-term prognosis of acute transverse myelopathy. *Acta Neurol Scand* 81, 431-435 (1990)
5. P.H. Altrocchi: Acute Transverse Myelopathy. *Arch Neurol* 9, 21-29 (1963)
6. Misra, U.K. Kalita, J. & S. Kumar: A clinical, MRI and neurophysiological study of acute transverse myelitis. *J Neurol Sci* 138, 150-156 (1996)
7. Lipton, H.L. & R.D. Teasdall: Acute transverse myelopathy in adults. A follow-up study. *Arch Neurol* 28, 252-257 (1973)
8. Sakakibara, R. Hattori, T. Yasuda, K. & T. Yamanishi: Micturition disturbance in acute transverse myelitis. *Spinal Cord* 34, 481-485 (1996)
9. Lucchinetti, C.F. Brueck, W. Rodriguez, M. & H. Lassmann: Multiple sclerosis: lessons from neuropathology. *Semin Neurol* 18, 337-349 (1998)
10. Ropper, A.H. & D.C. Poskanzer: The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy based on early signs and symptoms. *Ann Neurol* 4, 51-59 (1978)
11. Tippet, D.S. Fishman, P.S. & H.S. Panitch: Relapsing transverse myelitis. *Neurology* 41, 703-706 (1991)
12. Pandit, L. & S. Rao: Recurrent myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60, 336-338 (1996)
13. Oomes, P.G. Jacobs, B.C. Hazenberg, M.P. Banffer, J.R. & F.G. Van der Meche: Anti-GM1 IgG antibodies and Campylobacter bacteria in Guillain-Barre syndrome: evidence of molecular mimicry. *Ann Neurol* 38, 170-175 (1995)
14. Jacobs, B.C. Hazenberg, M.P. Van Doorn, P.A. Endtz, H.P. & F.G. Van der Meche: Cross-reactive antibodies against gangliosides and Campylobacter jejuni lipopolysaccharides in patients with Guillain-Barre or Miller Fisher syndrome. *J Infect Dis* 175, 729-733 (1997)

15. Nachamkin, I. Ung, H. Moran, A.P. Yoo, D. Prendergast, M.M. Nicholson, M.A. Sheikh, K. Ho, T. Asbury, A.K. McKhann, G.M. & J.W. Griffin: Ganglioside GM1 mimicry in *Campylobacter* strains from sporadic infections in the United States. *J Infect Dis* 179, 1183-1189 (1999)
16. Jorens, P.G. VanderBorgh, A. Ceulemans, B. Van Bever, H.P. Bossaert, L.L. Ieven, M. Goossens, H. Parizel, P.M. Van Dijk, H. Raus, J. & P. Stinissen: Encephalomyelitis-associated antimyelin autoreactivity induced by streptococcal exotoxins. *Neurology* 54, 1433-1441 (2000)
17. Kornhuber, M.E. Ganz, C. Lang, R. Brill, T. & W. Schmahl: Focal encephalitis in the Lewis rat induced by intracerebral enterotoxin superantigen and amplified by activated intravenous splenocytes. *Neurosci Lett* 324, 93-96 (2002)
18. Eugster, H.P. Frei, K. Winkler, F. Koedel, U. Pfister, W. Lassmann, H. & A. Fontana: Superantigen overcomes resistance of IL-6-deficient mice towards MOG- induced EAE by a TNFR1 controlled pathway. *Eur J Immunol* 31, 2302-2312 (2001)
19. Kerr, D.A. & H. Ayetey: Immunopathogenesis of acute transverse myelitis. *Curr Opin Neurol* 15, 339-347 (2002)
20. Husby, G. van, d.R., I Zabriskie, J.B. Abdin, Z.H. & R.C. Williams Jr: Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 144, 1094-1110 (1976)
21. Church, A.J. Cardoso, F. Dale, R.C. Lees, A.J. Thompson, E.J. & G. Giovannoni: Anti-basal ganglia antibodies in acute and persistent Sydenham's chorea. *Neurology* 59, 227-231 (2002)
22. Chong, J.Y. Rowland, L.P. & R.D. Utiger: Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 60, 164-171 (2003)
23. E.J. Dropcho: Remote neurologic manifestations of cancer. *Neurol Clin* 20, 85-122, vi (2002)
24. Vianello, M. Tavolato, B. & B. Giometto: Glutamic acid decarboxylase autoantibodies and neurological disorders. *Neurol Sci* 23, 145-151 (2002)
25. J. Lindstrom: Autoimmune diseases involving nicotinic receptors. *J Neurobiol* 53, 656-665 (2002)
26. Lucchinetti, C.F. Mandler, R.N. McGavern, D. Bruck, W. Gleich, G. Ransohoff, R.M. Trebst, C. Weinshenker, B. Wingerchuk, D. Parisi, J.E. & H. Lassmann: A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 125, 1450-1461 (2002)
27. Pignone, A. Fiori, G. Del Rosso, A. Generini, S. & M. Matucci-Cerinic: The pathogenesis of inflammatory muscle diseases: on the cutting edge among the environment, the genetic background, the immune response and the dysregulation of apoptosis. *Autoimmun Rev* 1, 226-232 (2002)
28. Nagai, M. & M. Osame: Human T-cell lymphotropic virus type I and neurological diseases. *J Neurovirol* 9, 228-235 (2003)
29. S. Jacobson: Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *J Infect Dis* 186 Suppl 2, S187-S192 (2002)
30. H.C. Bastian: Special diseases of the spinal cord. 1, 1479-1483 (1882)
31. T.M. Rivers: Viruses. *JAMA* 92, 1147-1152 (1929)
32. F.R. Ford: The nervous complications of measles: with a summary of literature and publications of 12 *Hospital* 43, 140-184 (1928)
33. Morris, M.H. & A. Robbins: Acute infectious myelitis following rubella. *The Journal of Pediatrics* 23, 365-367 (1943)
34. L.A. Senseman: Myelitis complicating measles. *Archives of Neurology and Psychiatry* 53, 309-312 (1945)
35. A.I. Suchett-Kaye: Acute transverse myelitis complicating pneumonia. *The Lancet* 255, 417-(1948)
36. de Seze, J. Stojkovic, T. Breteau, G. Lucas, C. Michon-Pasturel, U. Gauvrit, J.Y. Hachulla, E. Mounier-Vehier, F. Pruvo, J.P. Leys, D. Destee, A. Hatron, P.Y. & P. Vermersch: Acute myelopathies: Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain* 124, 1509-1521 (2001)
37. Vitali, C. Bombardieri, S. Moutsopoulos, H.M. Coll, J. Gerli, R. Hatron, P.Y. Kater, L. Konttinen, Y.T. Manthorpe, R. Meyer, O. Mosca, M. Ostuni, P. Pellerito, R.A. Pennec, Y. Porter, S.R. Richards, A. Sauvezie, B. Schiodt, M. Sciuto, M. Shoenfeld, Y. Skopouli, F.N. Smolen, J.S. Soromenho, F. Tishler, M. & M.J. Wattiaux: Assessment of the European

classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 55, 116-121 (1996)

38. Lockshin, M.D. Sammaritano, L.R. & S. Schwartzman: Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 43, 440-443 (2000)
39. Tan, E.M. Cohen, A.S. Fries, J.F. Masi, A.T. McShane, D.J. Rothfield, N.F. Schaller, J.G. Talal, N. & R.J. Winchester: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25, 1271-1277 (1982)
40. Rudick, R.A. French, C.A. Breton, D. & G.W. Williams: Relative diagnostic value of cerebrospinal fluid kappa chains in MS: comparison with other immunoglobulin tests. *Neurology* 39, 964-968 (1989)
41. Hung, K.L. Chen, W.C. & C.S. Huang: Diagnostic value of cerebrospinal fluid immunoglobulin G (IgG) in pediatric neurological diseases. *J Formos Med Assoc* 90, 1055-1059 (1991)
42. Jacobs, L.D. Beck, R.W. Simon, J.H. Kinkel, R.P. Brownschidle, C.M. Murray, T.J. Simonian, N.A. Slasor, P.J. & A.W. Sandrook: Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 343, 898-904 (2000)
43. B. Wilske: Microbiological diagnosis in Lyme borreliosis. *Int J Med Microbiol* 291 Suppl 33, 114-119 (2002)
44. Knebusch, M. Strassburg, H.M. & K. Reiners: Acute transverse myelitis in childhood: nine cases and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 40, 631-639 (1998)
45. Ferch, R.D. Morgan, M.K. & W.R. Sears: Spinal arteriovenous malformations: a review with case illustrations. *J Clin Neurosci* 8, 299-304 (2001)
46. Moriarity, J.L. Clatterbuck, R.E. & D. Rigamonti: The natural history of cavernous malformations. *Neurosurg Clin N Am* 10, 411-417 (1999)
47. R.J. Wityk: Dural arteriovenous fistula of the spinal cord: an uncommon cause of myelopathy. *Semin Neurol* 16, 27-32 (1996)
48. Schreck, R.I. Manion, W.L. Kambin, P. & M. Sohn: Nucleus pulposus pulmonary embolism. A case report. *Spine* 20, 2463-2466 (1995)
49. Bots, G.T. Wattendorff, A.R. Buruma, O.J. Roos, R.A. & L.J. Endtz: Acute myelopathy caused by fibrocartilaginous emboli. *Neurology* 31, 1250-1256 (1981)
50. Toro, G. Roman, G.C. Navarro-Roman, L. Cantillo, J. Serrano, B. & I. Vergara: Natural history of spinal cord infarction caused by nucleus pulposus embolism. *Spine* 19, 360-366 (1994)
51. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 5-1991. A 61-year-old woman with an abrupt onset of paralysis of the legs and impairment of the bladder and bowel function. *N Engl J Med* 324, 322-332 (1991)
52. Okada, S. & R. Okeda: Pathology of radiation myelopathy. *Neuropathology* 21, 247-265 (2001)
53. Liu, C.Y. Yim, B.T. & A.J. Wozniak: Anticoagulation therapy for radiation-induced myelopathy. *Ann Pharmacother* 35, 188-191 (2001)
54. Glantz, M.J. Burger, P.C. Friedman, A.H. Radtke, R.A. Massey, E.W. & S.C. Schold, Jr: Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 44, 2020-2027 (1994)
55. Asamoto, S. Sugiyama, H. Doi, H. Iida, M. Nagao, T. & K. Matsumoto: Hyperbaric oxygen (HBO) therapy for acute traumatic cervical spinal cord injury. *Spinal Cord* 38, 538-540 (2000)
56. Calabro, F. & J.R. Jinkins: MRI of radiation myelitis: a report of a case treated with hyperbaric oxygen. *Eur Radiol* 10, 1079-1084 (2000)
57. Angibaud, G. Ducasse, J.L. Baille, G. & M. Clanet: [Potential value of hyperbaric oxygenation in the treatment of post-radiation myelopathies]. *Rev Neurol (Paris)* 151, 661-666 (1995)
58. Ford, B. Tampieri, D. & G. Francis: Long-term followup of acute partial transverse myelopathy. *Neurology* 42, 250-252 (1992)

59. Miller, D.H. Ormerod, I.E. Rudge, P. Kendall, B.E. Moseley, I.F. & W.I. McDonald: The early risk of multiple sclerosis following isolated acute syndromes of the brainstem and spinal cord. *Ann Neurol* 26, 635-639 (1989)
60. Ungurean, A. Palfi, S. Dibo, G. Tizslavicz, L. & L. Vecsei: Chronic recurrent transverse myelitis or multiple sclerosis. *Funct Neurol* 11, 209-214 (1996)
61. Scott, T.F. Bhagavatula, K. Snyder, P.J. & C. Chieffe: Transverse myelitis. Comparison with spinal cord presentations of multiple sclerosis. *Neurology* 50, 429-433 (1998)
62. Bakshi, R. Kinkel, P.R. Mechtler, L.L. Bates, V.E. Lindsay, B.D. Esposito, S.E. & W.R. Kinkel: Magnetic resonance imaging findings in 22 cases of myelitis: comparison between patients with and without multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 5, 35-48 (1998)
63. McDonald, W.I. Compston, A. Edan, G. Goodkin, D. Hartung, H.P. Lublin, F.D. McFarland, H.F. Paty, D.W. Polman, C.H. Reingold, S.C. Sandberg-Wollheim, M. Sibley, W. Thompson, A. van den, N.S. Weinschenker, B.Y. & J.S. Wolinsky: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50, 121- 127 (2001)
64. O'Riordan, J.I. Losseff, N.A. Phatouros, C. Thompson, A.J. Moseley, I.F. MacManus, D.G. McDonald, W.I. & D.H. Miller: Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64, 353-357 (1998)
65. Paine, R.S. & R.K. Byers: Transverse myelopathy in childhood. *AMA American Journal of Diseases of Children* 85, 151-163 (1968)
66. Pidcock F Krishnan C & D.A. Kerr: Acute transverse myelitis in childhood: Center based analysis of 40 children. (*Manuscript in review*) (2003)
67. Dunne, K. Hopkins, I.J. & L.K. Shield: Acute transverse myelopathy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 28, 198-204 (1986)
68. Burns, A.S. Rivas, D.A. & J.F. Ditunno: The management of neurogenic bladder and sexual dysfunction after spinal cord injury. *Spine* 26, S129-S136 (2001)
69. DasGupta, R. & C.J. Fowler: Sexual and urological dysfunction in multiple sclerosis: better understanding and improved therapies. *Curr Opin Neurol* 15, 271-278 (2002)
70. Patten, S.B. & L.M. Metz: Depression in multiple sclerosis. *Psychother Psychosom* 66, 286-292 (1997)
71. al Deeb, S.M. Yaqub, B.A. Bruyn, G.W. & N.M. Biary: Acute transverse myelitis. A localized form of postinfectious encephalomyelitis. *Brain* 120 (Pt 7), 1115- 1122 (1997)
72. Hummers, L.K. Krishnan, C. Casciola-Rosen, L. Rosen, A. Morris, S. Mahoney, J.A. Kerr, D.A. & F.M. Wigley: Recurrent Transverse Myelitis Associates with Anti-Ro (SSA) Autoantibodies. *Neurology* (2003) (in press)
73. Kaplin, A.I. Krishnan, C. Darman, J.S. Deshpande, D.M. Harper, J.M. Shats, I. Pardo, C.A. Gijbels, K. Calabresi, P.A. & D.A. Kerr: Spinal Fluid Interleukin-6 Levels in Transverse Myelitis: Correlation with Nitric oxide generation and Clinical Disability. *Lancet* (2003) (in review)
74. Irani, D.N. & D.A. Kerr: 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid of patients with acute transverse myelitis. *Lancet* 355, 901- (2000)
75. Nagaswami, S. Kepes, J. Foster, D.B. & S.W. Twemlow: Necrotizing myelitis: a clinico-pathologic report of two cases associated with diplococcus pneumoniae and mycoplasma pneumoniae infections. *Trans Am Neurol Assoc* 98, 290-292 (1973)
76. Mirich, D.R. Kucharczyk, W. Keller, M.A. & J. Deck: Subacute necrotizing myelopathy: MR imaging in four pathologically proved cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 12, 1077-1083 (1991)
77. Katz, J.D. & A.H. Ropper: Progressive necrotic myelopathy: clinical course in 9 patients. *Arch Neurol* 57, 355-361 (2000)
78. de Macedo, D.D. de Mattos, J.P. & T.M. Borges: [Transverse myelopathy and systemic lupus erythematosus. Report of a case and review of the literature]. *Arq Neuropsiquiatr* 37, 76-84 (1979)
79. Goodyear, C.S. O'Hanlon, G.M. Plomp, J.J. Wagner, E.R. Morrison, I. Veitch, J. Cochrane, L. Bullens, R.W. Molenaar, P.C. Conner, J. & H.J. Willison: Monoclonal antibodies raised against Guillain-Barre syndrome-associated *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides react with neuronal gangliosides and paralyze muscle-nerve preparations. *J Clin Invest* 104, 697-708 (1999)

80. Plomp, J.J. Molenaar, P.C. O'Hanlon, G.M. Jacobs, B.C. Veitch, J. Daha, M.R. Van Doorn, P.A. Van der Meche, F.G. Vincent, A. Morgan, B.P. & H.J. Willison: Miller Fisher anti-GQ1b antibodies: alpha-latrotoxin-like effects on motor end plates. *Ann Neurol* 45, 189-199 (1999)
81. O'Hanlon, G.M. Paterson, G.J. Veitch, J. Wilson, G. & H.J. Willison: Mapping immunoreactive epitopes in the human peripheral nervous system using human monoclonal anti-GM1 ganglioside antibodies. *Acta Neuropathol (Berl)* 95, 605-616 (1998)
82. Olson, J.K. Eagar, T.N. & S.D. Miller: Functional activation of myelin-specific T cells by virus-induced molecular mimicry. *J Immunol* 169, 2719-2726 (2002)
83. Levin, M.C. Lee, S.M. Kalume, F. Morcos, Y. Dohan, F.C., Jr. Hasty, K.A. Callaway, J.C. Zunt, J. Desiderio, D. & J.M. Stuart: Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease. *Nat Med* 8, 509-513 (2002)
84. Williamson, R.A. Burgoon, M.P. Owens, G.P. Ghausi, O. Leclerc, E. Firme, L. Carlson, S. Corboy, J. Parren, P.W. Sanna, P.P. Gilden, D.H. & D.R. Burton: Anti-DNA antibodies are a major component of the intrathecal B cell response in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 1793-1798 (2001)
85. DeGiorgio, L.A. Konstantinov, K.N. Lee, S.C. Hardin, J.A. Volpe, B.T. & B. Diamond: A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 7, 1189-1193 (2001)
86. Kotzin, B.L. Leung, D.Y. Kappler, J. & P. Marrack: Superantigens and their potential role in human disease. *Adv Immunol* 54, 99-166 (1993)
87. Vanderlugt, C.L. Begolka, W.S. Neville, K.L. Katz-Levy, Y. Howard, L.M. Eagar, T.N. Bluestone, J.A. & S.D. Miller: The functional significance of epitope spreading and its regulation by co-stimulatory molecules. *Immunol Rev* 164, 63-72 (1998)
88. Kaplin, A.I. Krishnan, C. Backovic, S. Calabresi, P.A. & D.A. Kerr: Interleukin-6 mediates inflammatory spinal cord injury by stimulating nitric oxide production. *Nature Medicine* (2003) (in review)
89. Elovaara, I. Lalla, M. Spare, E. Lehtimäki, T. & P. Dastidar: Methylprednisolone reduces adhesion molecules in blood and cerebrospinal fluid in patients with MS. *Neurology* 51, 1703-1708 (1998)
90. Sellebjerg, F. Christiansen, M. Jensen, J. & J.L. Frederiksen: Immunological effects of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 7, 281-289 (2000)
91. Williams, C.S. Butler, E. & G.C. Roman: Treatment of myelopathy in Sjogren syndrome with a combination of prednisone and cyclophosphamide. *Arch Neurol* 58, 815-819 (2001)
92. Dumas, J.L. Valeyre, D. Chapelon-Abrieu, C. Belin, C. Piette, J.C. Tandjaoui-Lambiotte, H. Brauner, M. & D. Goldlust: Central nervous system sarcoidosis: follow-up at MR imaging during steroid therapy. *Radiology* 214, 411-420 (2000)
93. Bracken, M.B. Shepard, M.J. Collins, W.F. Holford, T.R. Young, W. Baskin, D.S. Eisenberg, H.M. Flamm, E. Leo-Summers, L. & J. Maroon: A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 322, 1405-1411 (1990)
94. Defresne, P. Meyer, L. Tardieu, M. Scalais, E. Nuttin, C. De Bont, B. Loftus, G. Landrieu, P. Kadhim, H. & G. Sebire: Efficacy of high dose steroid therapy in children with severe acute transverse myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71, 272-274 (2001)
95. Lahat, E. Pillar, G. Ravid, S. Barzilai, A. Etzioni, A. & E. Shahar: Rapid recovery from transverse myelopathy in children treated with methylprednisolone. *Pediatr Neurol* 19, 279-282 (1998)
96. Sebire, G. Hollenberg, H. Meyer, L. Huault, G. Landrieu, P. & M. Tardieu: High dose methylprednisolone in severe acute transverse myelopathy. *Arch Dis Child* 76, 167-168 (1997)
97. Kennedy, P.G. & A.I. Weir: Rapid recovery of acute transverse myelitis treated with steroids. *Postgrad Med J* 64, 384-385 (1988)
98. Kalita, J. & U.K. Misra: Is methyl prednisolone useful in acute transverse myelitis? *Spinal Cord* 39, 471-476 (2001)
99. B.G. Weinschenker: Plasma exchange for severe attacks of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *J Clin Apheresis* 16, 39-42 (2001)

100. B.G. Weinschenker: Therapeutic plasma exchange for acute inflammatory demyelinating syndromes of the central nervous system. *J Clin Apheresis* 14, 144-148 (1999)
101. Weinschenker, B.G. O'Brien, P.C. Petterson, T.M. Noseworthy, J.H. Lucchinetti, C.F. Dodick, D.W. Pineda, A.A. Stevens, L.N. & M. Rodriguez: A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 46, 878- 886 (1999)
102. Keegan, M. Pineda, A.A. McClelland, R.L. Darby, C.H. Rodriguez, M. & B.G. Weinschenker: Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: Predictors of response. *Neurology* 58, 143-146 (2002)
103. Wollinsky, K.H. Hulser, P.J. Brinkmeier, H. Aulkemeyer, P. Bossenecker, W. Huber-Hartmann, K.H. Rohrbach, P. Schreiber, H. Weber, F. Kron, M. Buchele, G. Mehrkens, H.H. Ludolph, A.C. & R. Rudel: CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barre syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology* 57, 774-780 (2001)
104. Robinson, W.H. Steinman, L. & P. J. Utz: Protein arrays for autoantibody profiling and fine-specificity mapping. *Proteomics* 3, 2077-2084 (2003)
105. Robinson, W.H. Fontoura, P. Lee, B.J. de Vegvar, H.E. Tom, J. Pedotti, R. DiGennaro, C.D. Mitchell, D.J. Fong, D. Ho, P.P. Ruiz, P.J. Maverakis, E. Stevens, D.B. Bernard, C.C. Martin, R. Kuchroo, V.K. van Noort, J.M. Genain, C.P. Amor, S. Olsson, T. Utz, P.J. Garren, H. & L. Steinman: Protein microarrays guide tolerizing DNA vaccine treatment of autoimmune encephalomyelitis. *Nat Biotechnol* 21, 1033-1039 (2003)
106. Mohan, N. Edwards, E.T. Cupps, T.R. Oliverio, P.J. Sandberg, G. Crayton, H. Richert, J.R. & J.N. Siegel: Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 44, 2862-2869 (2001)
107. Mastaglia, F.L. & B.A. Phillips: Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 28, 723- 741 (2002)
108. R.A. Hughes: Management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Drugs* 63, 275-287 (2003)
109. M.C. Dalakas: Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology* 59, S13- S21 (2002)
110. J.W. Chan: Optic neuritis in multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm* 10, 161-186 (2002)
111. Darnell, R.B. & J.B. Posner: Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 349, 1543-1554 (2003)
112. Bataller, L. & J. Dalmau: Paraneoplastic neurologic syndromes: approaches to diagnosis and treatment. *Semin Neurol* 23, 215-224 (2003)
113. R.C. Dale: Acute disseminated encephalomyelitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 14, 90-95 (2003)
114. Granata, T. Gobbi, G. Spreafico, R. Vigeveno, F. Capovilla, G. Ragona, F. Freri, E. Chiapparini, L. Bernasconi, P. Giordano, L. Bertani, G. Casazza, M. Dalla, B.B. & L. Fusco: Rasmussen's encephalitis: early characteristics allow diagnosis. *Neurology* 60, 422-425 (2003)
115. Bien, C.G. Widman, G. Urbach, H. Sassen, R. Kuczaty, S. Wiestler, O.D. Schramm, J. & C.E. Elger: The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 125, 1751-1759 (2002)

Palabras Clave: Mielopatía transversa, Mielitis transversa, Trastornos neuroinmunológicos, Interleucina-6, Reviso

Enviar correspondencia a: Chitra Krishnan, M.H.S., Johns Hopkins Transverse Myelitis Center, Path 627 C, 600 N. Wolfe Street, Baltimore, MD 21287, Tel: 410-955-3129, Fax: 410-502-6736, E-mail: ckrishn1@jhmi.edu