

# Neuromielitis óptica en paciente con virus de inmunodeficiencia humana

Neuromyelitis optica spectrum disorder in a patient with human immunodeficiency virus

Erika Elizabeth González-Sansores<sup>1a</sup>, Brenda Bertado-Cortés<sup>1b</sup>, Daniela Alexia León-Castillo<sup>1c</sup>, Nallely Rubalcava-Sánchez<sup>1d</sup>

## Resumen

**Introducción:** la neuromielitis óptica (NMO) es una condición autoinmune con blanco preferencial a nivel de nervios ópticos y médula espinal. Recientemente se ha elucidado la entidad de VIH relacionada a NMO; no obstante, aún se conoce poco sobre el contexto de esta enfermedad. El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas, de imagen, tratamiento y el pronóstico funcional en un paciente VIH positivo, quien desarrolló un episodio de mielitis longitudinalmente extensa (LETM) con anticuerpos anti-AQP4 positivos.

**Caso clínico:** hombre de 36 años con antecedente de VIH diagnosticado en 2017, en tratamiento antirretroviral y antecedente de sarcoma de Kaposi. Inicia su padecimiento en marzo de 2021 con dolor en región lumbar, acompañado de debilidad y anestesia en miembros pélvicos, agregándose incontinencia vesical y distensión abdominal. A la exploración se integra síndrome medular completo con nivel en T8-T9, corroborándose en RM lesión longitudinalmente extensa desde T8-L1, con LCR con proteinorraquia y seropositividad a AQP4. Se integra diagnóstico de NMO por criterios de Wingerchuk y se inicia tratamiento con rituximab con mejoría sintomática, objetivándola con una escala expandida del estado (EDSS) de 4 a 1.

**Conclusión:** la entidad de NMO relacionada al VIH es poco frecuente, siendo clásicamente encontrado este fenómeno al momento del diagnóstico o posterior al inicio del tratamiento, cuando el sistema inmune aún resulta capaz de desarrollar una respuesta inmune exagerada. Sin embargo, en el caso que reportamos el debut de la NMO fue posterior a tres años del diagnóstico, contrastando con los casos previamente reportados, por lo que sugerimos que podrían intervenir algunos otros mecanismos, como la alteración en la regulación de las células B y un efecto viral directo.

## Abstract

**Background:** Neuromyelitis optica spectrum (NMO) is an autoimmune condition with preferential target at the optic nerves and spinal cord. Although HIV infection can also cause neuritis and myelitis, the entity of HIV related to NMO has recently been elucidated, however, little is known about the context of this disease.

**Objective:** To describe the clinical characteristics, imaging, treatment, and functional prognosis in an HIV-positive patient who developed an episode of longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) with positive anti-AQP4 antibodies.

**Clinic case:** 36-year-old man with a history of HIV diagnosed in 2017, on antiretroviral treatment. On March 2021 he was admitted for study due to complete spinal cord syndrome, corroborating in MRI a longitudinally extensive lesion from T8-L1, with CSF with and AQP4 seropositivity, a diagnosis of NMO was integrated by Wingerchuk criteria and rituximab is started with symptomatic improvement, objectifying it with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) from 4 to 1.

**Conclusion:** NMO entity related to HIV is rare, this phenomenon being classically found at the time of diagnosis or after the start of treatment when the immune system is still capable of developing an exaggerated immune response, however in the case we report the debut of NMO occurred 3 years after diagnosis, contrasting with previously reported cases, so we suggest that some other mechanisms could be involved, such as altered regulation of B cells and a direct viral effect.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Servicio de Neurología. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0003-0978-8482<sup>a</sup>](https://orcid.org/0000-0003-0978-8482), [0000-0003-1870-8325<sup>b</sup>](https://orcid.org/0000-0003-1870-8325), [0000-0002-0600-6302<sup>c</sup>](https://orcid.org/0000-0002-0600-6302), [0000-0002-5441-2647<sup>d</sup>](https://orcid.org/0000-0002-5441-2647)



Palabras clave  
Mielitis  
Neuromielitis Óptica  
VIH

Keywords  
Myelitis  
Neuromyelitis Optica  
HIV

Fecha de recibido: 06/06/2022

Fecha de aceptado: 06/09/2022

### Comunicación con:

Erika Elizabeth González Sansores  
 [erika.elizabeth.05@gmail.com](mailto:erika.elizabeth.05@gmail.com)  
 99 9175 9214

**Cómo citar este artículo:** González-Sansores EE, Bertado-Cortés B, León-Castillo DA, Rubalcava-Sánchez N. Neuromielitis óptica en paciente con virus de inmunodeficiencia humana. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):220-6.

## Introducción

Se sabe que la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) lleva a un estado de inmunodeficiencia, sin embargo, raramente se identifica como causa de autoinmunidad.<sup>1</sup>

El estado de una proporción considerable de pacientes portadores de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se ha modificado en casi 40 años desde su descubrimiento. De ser considerada una enfermedad inevitablemente fatal (debido a las infecciones oportunistas) ha pasado a ser un espectro de enfermedades crónicas, por el incremento en la expectativa de vida.<sup>1</sup>

Es bien conocido que la infección por VIH lleva a un estado de inmunodeficiencia en el que las complicaciones neurológicas se presentan durante todas las etapas de la infección. Esto incluye las enfermedades neurológicas relacionadas con el VIH, las enfermedades neurológicas relacionadas con el tratamiento y los trastornos neurológicos, neoplásicos y oportunistas;<sup>2</sup> sin embargo, raramente se conoce como causa de autoinmunidad.<sup>3</sup>

La neuromielitis óptica (NMO) es una citopatía astrocito específica autoinmune, caracterizada primariamente por la pérdida del astrocito y la resultante desmielinización secundaria a nivel de la médula espinal, nervio óptico y cerebro.<sup>4</sup> Su prevalencia global va de 0.52 a 4.4 por cada 100,000 habitantes al año.<sup>5</sup>

La presencia de anticuerpos contra el receptor de acuaporina-4 (AQP4), IgG-NMO, es el marcador específico de esta enfermedad. Los anticuerpos IgG-NMO son patogénicos y, debido a que son del tipo IgG1, provocan citotoxicidad dependiente del complemento. Se unen a la AQP4 en el pie del astrocito activando el complemento con la activación del ataque a la membrana. Las citocinas (IL17, IL8, y el factor estimulante de colonias de granulocitos) reclutan neutrófilos y eosinófilos en los espacios perivasculares para su degranulación, causando la muerte de los astrocitos. Esta muerte lleva a desmielinización secundaria y, posteriormente, degeneración axonal. Finalmente, existe infiltración de macrófagos que fagocitan dichos detritos celulares.<sup>6</sup>

La seropositividad de IgG-NMO es rara en controles sanos, por lo que la presencia de IgG-NMO es altamente específica para el diagnóstico de NMO.<sup>7</sup> Todos los ensayos de anticuerpos de AQP4 demuestran ser altamente específicos. Las sensibilidades oscilan entre el 60 y el 94%, mientras que los ensayos basados en células tienen la sensibilidad más alta.<sup>8</sup>

El descubrimiento de los IgG-NMO no solo ayudó a

entender y caracterizar mejor la enfermedad, sino también a definir el espectro clínico asociado a la presencia de estos anticuerpos con implicaciones pronósticas y terapéuticas. La seropositividad de IgG-NMO se relaciona con una probabilidad elevada de recaídas.<sup>9</sup>

El curso remitente de la enfermedad es la presentación clínica más típica, constituyendo el 90% de los casos.<sup>10</sup> El modelo de Anderson y Gill identificó que los factores de riesgo que predicen recaídas recurrentes bajo cierto estado de tratamiento eran: ser del sexo femenino, título alto de AQP4-ab ( $\geq 1:100$ ), ataque previo bajo la misma terapia, puntuación EDSS más baja al inicio del tratamiento ( $< 2.5$ ) y no tener terapia de mantenimiento o prednisona oral con una duración inferior a 6 meses.<sup>11</sup>

Aunque las alteraciones visuales o mielopáticas son comunes en pacientes con VIH, su coexistencia o positividad con anticuerpos anti-AQP4 o IgG-NMO es rara, llevando al diagnóstico cuando está presente una entidad conocida como VIH-NMO. El VIH por sí mismo puede causar mielitis transversa o de segmento corto con la seroconversión y la bien documentada mielopatía vacuolar LETM, por lo tanto, es una manifestación muy rara de VIH por sí misma.<sup>12</sup>

La aparición de una enfermedad autoinmune particular depende del grado de inmunosupresión del paciente VIH positivo.<sup>13</sup> Se ha observado que es más frecuente que la concurrencia de enfermedades ocurra al momento de la seroconversión o al momento de iniciar el tratamiento antirretroviral cuando la competencia inmune aún está activa. En el año 2002 Zandman Goddard y Shoenfeld propusieron cuatro etapas de autoinmunidad en pacientes infectados por el VIH, tomando el recuento de células CD4+ como piedra angular de esta clasificación. Durante las etapas en las que el recuento de CD4+ es alta debido a la fase temprana de la propia infección (etapa I) o después del inicio de tratamiento antirretroviral (etapa IV), las enfermedades autoinmunes pueden presentarse con mayor probabilidad. En la etapa II, durante la disminución de CD4+, y la etapa III, que se define como una deficiencia inmunitaria manifiesta con recuentos de células CD4+  $< 200/\mu\text{l}$ , su prevalencia es muy baja.<sup>14</sup>

Por su parte, existen otras afecciones medulares que deben destacarse en paciente con VIH, tal es el caso de la mielopatía vacuolar, que es una presentación rara de VIH, la cual puede presentarse en pacientes que se encuentran bajo tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Usualmente esta suele presentarse de modo lento, asociada a paraparesia con alteración en el control de esfínteres, debido a que fisiopatológicamente se caracteriza por fallo en la utilización de vitamina B12, las características imagenológicas son similares a las observadas en la deficiencia por vita-

mina B12. Se debe recordar que este es un diagnóstico de exclusión, el cual se realiza después de haber descartado otras causas como infecciones oportunistas.<sup>15</sup>

Aunque la infección por VIH puede causar también neuritis y mielitis, recientemente se ha explicado la entidad de VIH relacionada a NMO; no obstante, aún se conoce poco sobre el contexto de esta enfermedad. A continuación, se presentan en el cuadro I los casos que han presentado NMO y VIH con seropositividad a AQP4.

En esta presentación de caso se tiene como objetivo describir las características clínicas, de imagen, tratamiento y el pronóstico funcional en un paciente VIH positivo, quien desarrolló un episodio de mielitis longitudinalmente extensa (LETM) con anticuerpos anti-AQP4 positivos.<sup>4</sup>

## Caso clínico

Paciente masculino de 36 años, VIH positivo desde 2017, en tratamiento con bictegravir/tenofovir/emtricitabina, con antecedente de sarcoma de Kaposi, previamente con tratamiento con emtricitabina/tenofovir/efavirenz.

Inició en marzo del 2021 con dolor de tipo eléctrico en región lumbar irradiado a miembros pélvicos, a las 24 horas presentó debilidad y anestesia de miembros pélvicos, seguidas de incontinencia vesical y distensión abdominal (figura 1).

Al interrogatorio dirigido el paciente refirió haber presentado visión borrosa bilateral de predominio en ojo derecho.

A la exploración se integró síndrome medular completo con nivel en T8-T9.

En la resonancia magnética nuclear a nivel de nervios ópticos se observó disminución de diámetro bilateral de predominio derecho, siendo de 2 mm derecho y 3 mm izquierdo (figura 2). En la resonancia magnética de columna se observa lesión nivel T8 a L1 hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, de predominio central que produce aumento en el diámetro en T12-L1 de hasta 8 mm (figura 3). En sus estudios paraclínicos se obtuvo perfil TORCH negativo, niveles de vitamina B12 (912 pg/mL) y marcadores tumorales negativos. Se realizó punción lumbar (leucocitos: 2 cel/uL, 100% mononucleares, glucosa: 51 mg/dL, lactato deshidrogenasa: 42 U/L, cloro: 128 mEq/L, microproteínas: 82.9 mg/dL) sugi-

**Cuadro I** Reporte de casos con NMO AQP4+ y VIH+

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso
Estados Unidos de América	2013	Hombre	32	Hombre con diagnóstico de VIH en tratamiento antirretroviral, desarrolló cuadro de neuritis óptica. Cinco meses después presentó síndrome medular. Se solicitó determinación de AQP4, los cuales resultaron positivos. Se realizó resonancia magnética (RM) y se identificó lesión longitudinalmente extensa con nivel en T2, en líquido cefalorraquídeo (LCR) se identificó pleocitosis y se indicó tratamiento con rituximab <sup>16</sup>
Estados Unidos de América	2013	Mujer	49	Mujer con antecedente de diagnóstico de VIH de 15 años, en tratamiento antirretroviral, desarrolló neuritis óptica. Se realizó determinación en LCR con AQP4 positiva, así como pleocitosis, se indicó tratamiento con metilprednisolona. Nueve meses después comenzó con paraparesia espástica, se realizó determinación en LCR, demostrando pleocitosis linfocítica y niveles de AQP4, se realiza RM con nivel de C4 a T6, se dio tratamiento con metilprednisolona (5 gramos), seguido de plasmaféresis. Al no tener mejoría se indica tratamiento con micofenolato de mofetilo que resultó en mejoría. 12 meses más tarde desarrolló empeoramiento sintomático, por lo que se indicó tratamiento con metilprednisolona (5 gramos) y plasmaféresis (7 sesiones), con mejoría <sup>16</sup>
República Democrática del Congo	2000	Mujer	41	Mujer de 41 años con antecedente de infección por VIH de 11 años de diagnóstico. Inició con cuadro de neuritis óptica, acompañado, un mes después, con cuadro de síndrome medular completo con nivel en T6. Se realizó conteo de niveles de CD4, los cuales fueron en 499, así como de carga viral, indicando 1150 RNA/mL. Se realizó determinación en LCR, en el que se encontró pleocitosis linfocítica, con RM que mostró lesión de T2-T6. Se indicó tratamiento con metilprednisolona, seguido de prednisona oral, con mejoría. A los 5 meses de seguimiento se reportó mejoría <sup>17</sup>

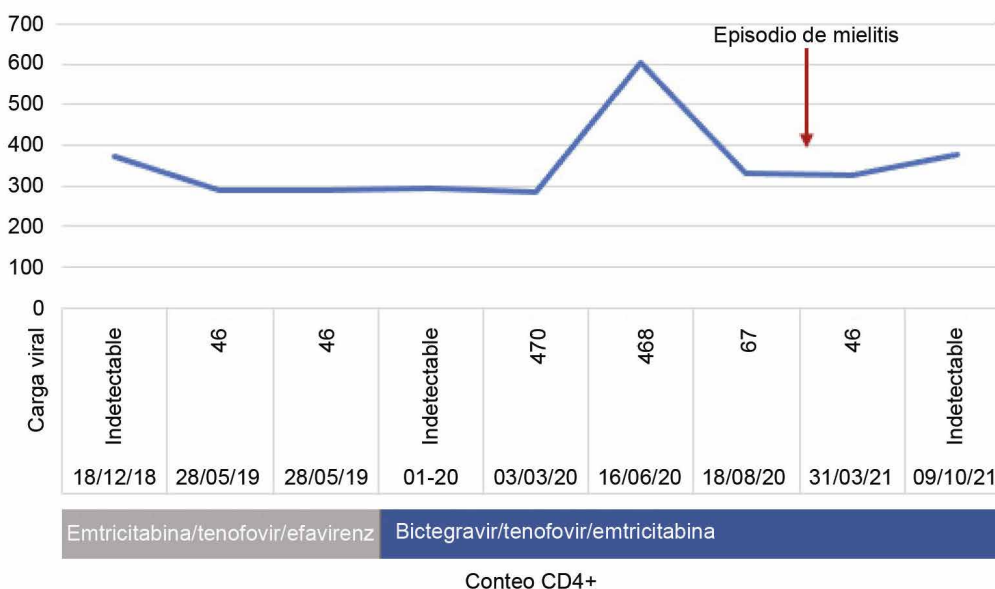
riendo patrón inflamatorio, por lo que se decidió iniciar tratamiento con metilprednisolona intravenosa con dosis total de 5 gramos. A su ingreso presentaba escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) de 4 (discapacidad severa relativa), a expensas de síntomas motores e involucre de esfínteres. Se solicitaron anticuerpos anti-AQP4 en líquido cefalorraquídeo (LCR), los cuales resultaron positivos, cumpliendo criterios Wingerchuk para neuromielitis óptica AQP4+ (figura 4 y figura 5). Se inició rituximab en junio de 2021. En el seguimiento posterior a un año el paciente se encuentra con mejoría sintomática con EDSS 1 (signos presentes, sin discapacidad) a expensas de paresia distal.

## Discusión

La mielitis longitudinalmente extensa, en el contexto de un paciente con seropositividad a VIH, lleva a realizar un abordaje diagnóstico extenso, en el que se deben considerar las características clínicas e imagenológicas, así como el estado de inmunosupresión que presenta el paciente.

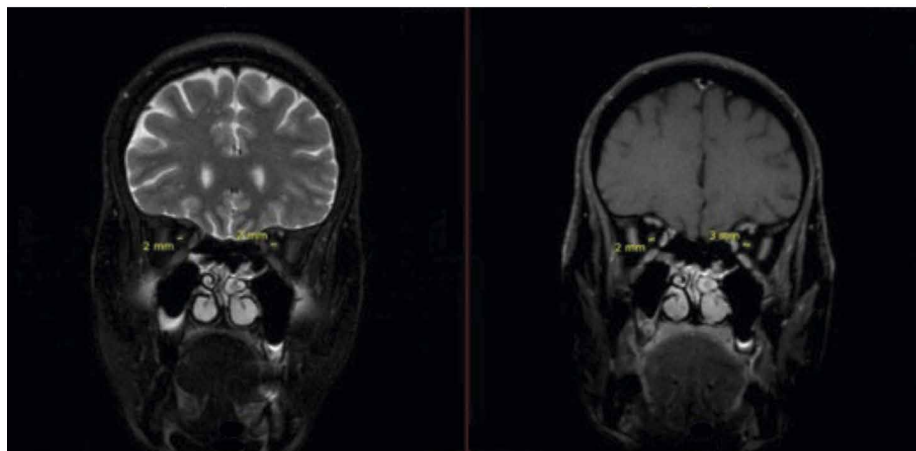
Entre los diagnósticos diferenciales considerados en el presente caso, dada la afección principalmente centromedular, está la mielopatía vacuolar asociada a VIH, infecciones oportunistas como citomegalovirus, infección por virus de

Figura 1 Gráfica de conteo de linfocitos CD4+ del paciente



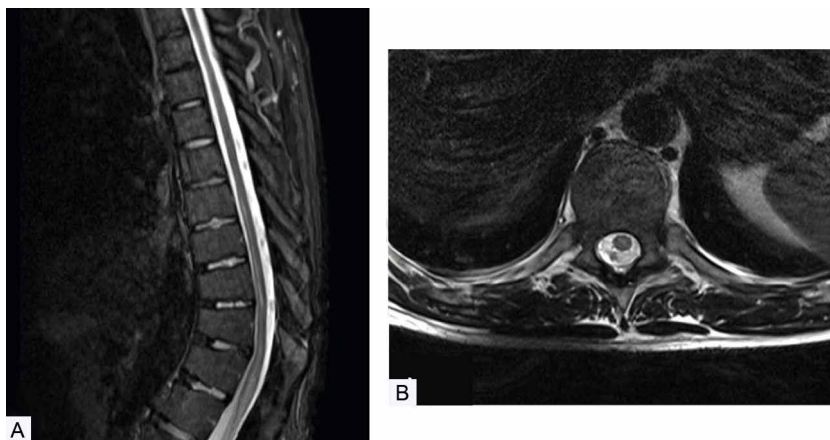
Se observa la relación de carga viral y conteo de linfocitos CD4+ en el paciente, en la cual se identifica que después de presentar el pico de carga viral existe un descenso de linfocitos CD4+, que se asocia con la aparición del episodio de mielitis

Figura 2 Imágenes de RM en T2 y T1 con foco de nervio óptico



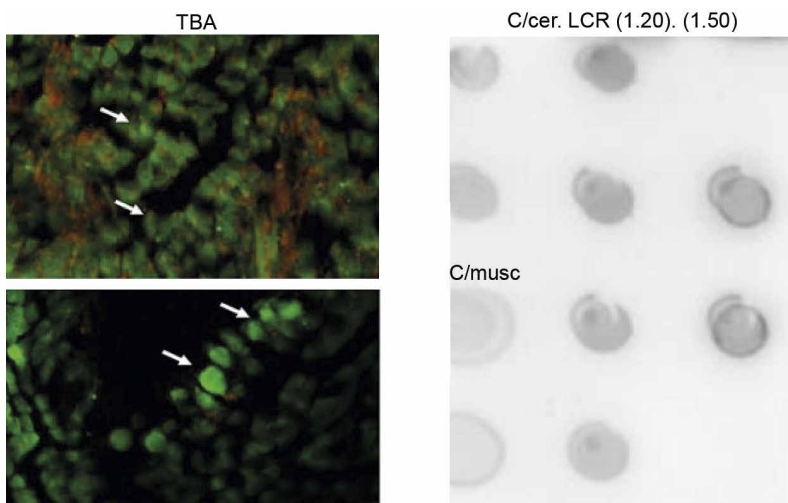
Cortes de RM en T2 y T1. A: corte coronal se observa disminución de diámetro de nervio óptico bilateral, con predominio derecho de 2 mm e izquierdo 3 mm

**Figura 3** Imágenes de RM en T2 del paciente que muestra mielitis longitudinalmente extensa



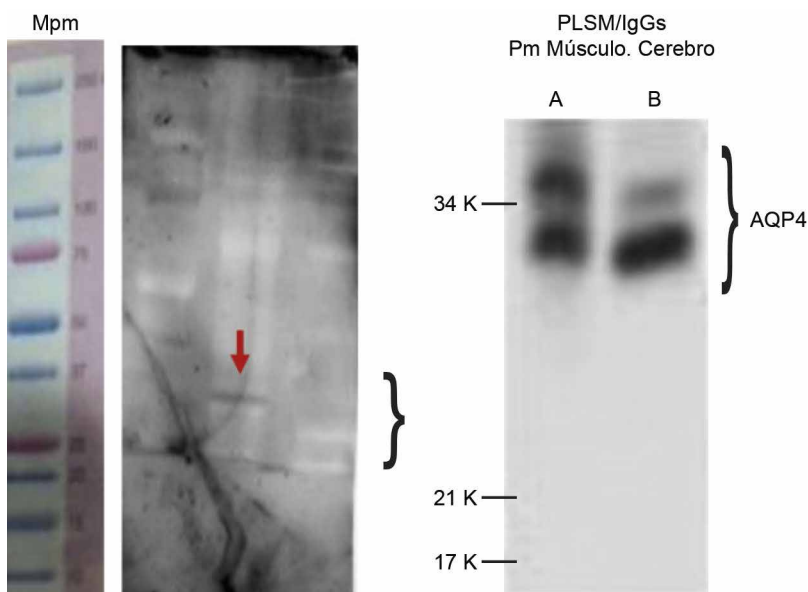
Cortes de RM en T2. A. Corte sagital en el que se observa lesión medular hiperintensa de segmento largo, abarcando desde T8-L1, con ensanchamiento de T12-L1. B. Corte axial en el que se observa lesión medular hiperintensa en región central y anterior

**Figura 4** Detección de antígeno AQP4+ en LCR y suero



Se identificó a los antígenos en suero por Dot blot, se reveló con reactivo de quimioluminiscencia, se visualizó con un fotodocumentador. Resultado: Se observa presencia del antígeno AQP4 en LCR

**Figura 5** Reconocimiento de auto anticuerpos IgG AQP4



Se observa reconocimiento de auto anticuerpos de la clase IgG contra proteínas neurales y contra proteínas (en tejido muscular) la última banda corresponde al PM de la AQP4 (flecha roja)

herpes, tuberculosis, toxoplasma, así como otras etiologías como la compresión medular y la fístula dural; siendo negativo para detección de citomegalovirus, infección por virus de herpes, así como tuberculosis y toxoplasmosis.

Se continuó el abordaje diagnóstico-etiológico con resonancia magnética y determinación de AQP4. En este caso, reportamos que la presentación de NMO fue a los tres años posteriores al diagnóstico de VIH con respuesta parcial al tratamiento antirretroviral, lo cual sugiere que, quizá, fisiopatológicamente no es tan sencilla esta asociación, atribuyéndose además la autoinmunidad a un proceso viral directo. Este hallazgo se apoya también en la coincidencia de los ataques de NMO con la caída de linfocitos TCD4 en un seguimiento longitudinal en una serie de pacientes.<sup>15</sup>

Algunas de las teorías empleadas para explicar la inusual asociación VIH-NMO es que la NMO es una enfermedad mediada por células B que parece ocurrir dada la hiperactivación de las células B, probablemente debido a la disfunción de las células T reguladoras secundaria a la infección por HIV.

La infección por VIH también afecta a las células B, se puede encontrar hipergammaglobulinemia, inmunocomplejos circulantes y un alto número de células B que proliferan espontáneamente. El VIH ejerce un efecto directo sobre las células B a través de su unión a la molécula CD40 de la superficie de estas células. El mimetismo molecular entre las proteínas del VIH y los autoantígenos pudiera causar reacciones cruzadas de anticuerpos y conducir al desarrollo de enfermedades autoinmunes.<sup>16</sup>

La infección por VIH lleva a un incremento de IL6 e IL10, lo que ocasiona síntesis policlonal. La mayoría de los pacientes contagiados con VIH liberan niveles altos de factores inflamatorios y la producción de varias proteínas (Tat, Nef, Rev) promueven aún más la inflamación y el daño en las células circundantes.<sup>17</sup> La proteína Nef del virión ha mostrado promover la proliferación de células B en células plasmáticas productoras, causando hipergammaglobulinemia.<sup>18</sup> Un mecanismo alterno del VIH relacionado con la NMO es que la infección de los astrocitos con VIH produce daño astrocítico intrínseco.<sup>19,20</sup> Las AQP son los principales canales en el sistema nervioso y la disminución en su expresión puede contribuir a la mala localización de AQP4 desde el pie del astrocito hacia el cuerpo celular, por lo que disminuye el balance normal de líquido.<sup>21</sup> Las alteraciones del metabolismo del agua en el sistema nervioso se observan típicamente en enfermedades como la infección por VIH, el Alzheimer, la meningitis, los abscesos o traumas.<sup>22</sup>

En términos de tratamiento, en general, para pacientes portadores de VIH y enfermedad autoinmune, los más frecuentes y efectivos parecen ser los tratamientos inmunosupresores en asociación con la terapia antirretroviral.<sup>23</sup> El manejo de estos pacientes no difiere del de los pacientes con NMO sin infección por VIH, pero puede ser prudente tratarlos con esteroides, a la dosis más baja posible, o rituximab, para prevenir futuros ataques. Se desconoce la seguridad de los inmunosupresores de amplio espectro, como la azatioprina y el micofenolato, en pacientes portadores del VIH, aunque se han utilizado en casos individuales.<sup>24</sup> Nuestro paciente recibió cinco gramos de metilprednisolona y después de tres meses se inició tratamiento de mantenimiento con rituximab, sin presentar nueva recaída hasta el momento.

Lo observado en el desenlace del paciente que reportamos contrasta con lo reportado en otros casos con dicha asociación, en los que el resultado funcional fue malo con importantes secuelas ambulatorias. En nuestro caso el pronóstico del paciente al año posterior al tratamiento con corticosteroide (metilprednisolona de 5 g) se consideró bueno, pues obtuvo adecuada recuperación funcional ambulatoria objetivada de acuerdo con la escala de EDSS, con puntuación de 1.

## Conclusiones

Presentamos el caso de un paciente con antecedente de infección por VIH en tratamiento antirretroviral que presentó cuadro clínico de mielitis longitudinalmente extensa (LETM) en quien la positividad a anticuerpos contra acuaporina 4 (IgG-NMO) y el alto índice de sospecha diagnóstica fueron fundamentales para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico funcional. Consideramos relevante el reporte de este caso dado que la asociación de estas enfermedades es, habitualmente, rara, encontrando solo 25 reportes de caso en un intervalo de cinco años (2013 - 2018),<sup>25</sup> sin que se haya reportado, al momento, ningún caso de asociación de estas dos enfermedades en México. Asimismo, un dato relevante en nuestro reporte es el tiempo transcurrido para la aparición de la neuromielitis óptica, ya que esta se manifestó tres años después del diagnóstico de VIH, sugiriendo como mecanismo fisiopatológico adicional la reducción de los niveles de conteo de CD4, lo cual puede estar relacionado con la actividad viral directa, siendo otro factor el cambio de tratamiento antirretroviral.<sup>26,27</sup>

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

- Vega LE, Espinoza LR. HIV infection and its effects on the development of autoimmune disorders. *Pharmacological Research*. 2018;129:1-9. doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.005
- Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, et al. Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin*. 2010;28:253-75.
- Boasso A, Shearer GM, Choungnet C. Immune dysregulation in human immunodeficiency virus infection: know it, fix it, prevent it? *J Intern Med*. 2009;265(1):78-96. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02043.x.
- Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiasi A, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):195-200.
- Alvarenga MP, Schmidt S, Alvarenga RP. Epidemiology of neuromyelitis optica in Latin America. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017;3(3):2055217317730098. doi: 10.1177/2055217317730098.
- Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *The Lancet. Neurology*. 2012;11(6):535-544.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, Weinshenker BG. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015;85(2):177-189.
- Prain K, Woodhall M, Vincent A, Ramanathan S, Barnett MH, Bundell CS. AQP4 Antibody Assay Sensitivity Comparison in the Era of the 2015 Diagnostic Criteria for NMOSD. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:1028. doi: 10.3389/fneur.2019.01028
- Contentti EC, Hyrb JP, Pace JL, Chiganer E, Perassolo M. Rol de la detección de los anticuerpos anti-aquaporina 4 (IgG-NMO) en el espectro de la neuromielitis óptica. *Neurol Arg*. 2013;5(2):108-113. doi: 10.1016/j.neuarg.2013.03.002
- Fujihara, Kazuo Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening, *Current Opinion in Neurology*. 2019; 32(3):385-394 doi: 10.1097/WCO.0000000000000694
- Palace J, Lin DY, Zeng D, Majed M, Elson L, Hamid S, et al. Modelos de predicción de resultados en trastornos del espectro de neuromielitis óptica AQP4-IgG positivo. *Cerebro: una revista de neurología*. 2019;142(5):1310-1323. doi: 10.1093/brain/awz054
- Bhigjee AI, Moodley AA, Roos I, Wells CL, Ramdial P, Esser M. The neuromyelitis optica presentation and the aquaporin-4 antibody in HIV-seropositive and seronegative patients in KwaZulu-Natal, South Africa. *Southern African journal of HIV medicine*. 2017;18(1):684. doi: 10.4102/sajhivmed.v18i1.684
- Roszkiewicz J, Smolewska E. Kaleidoscope of autoimmune diseases in HIV infection. *Rheumatol Int*. 2016;36:1481-1491. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3555-7>
- Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2002;1:329-337.
- Rezaie A, Parmar R, Rendon C, Zell SC. Hiv-Associated vacuolar myelopathy: a rare initial presentation of HIV. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2020;8:1-4.
- Feyissa AM, Singh P, Smith RG. Neuromyelitis optica in patients with coexisting human immunodeficiency virus infections. *Mult Scler J*. 2013;19(10):1363-1366.
- Blanche P, Diaz E, Gombert B, Sicard D. Devic's neuromyelitis optica and HIV-1 infection. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2000;68:795
- C, McDevitt J, Langford D. Astrocytes, HIV and the Glymphatic System: A Disease of Disrupted Waste Management? *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020;10:523379. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.523379>
- Valverde-Villegas JM, Cotta-Matte MC, Marília-de Medeiros R, Bogo-Chies J. New Insights about Treg and Th17 Cells in HIV Infection and Disease Progression. *J Immunol Res*. 2015; 647916:1-14.
- Delgado SR, Maldonado J, Tammohan KW. CNS demyelinating disorder with mixed features of neuromyelitis optica and multiple sclerosis in HIV-1 infection. *J Neuro Virol*. 2014; 20: 531-537.
- Eide PK, Vatnehol SAS, Emblem KE, Ringstad G. Magnetic resonance imaging provides evidence of glymphatic drainage from human brain to cervical lymph nodes. *Sci Rep*. 2018;8: 7194-7194. doi: 10.1038/s41598-018-25666-4
- Nakada T, Kwee IL, Igarashi H, Suzuki Y. Aquaporin-4 functionality and virchow-robin space water dynamics: physiological model for neurovascular coupling and glymphatic flow. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1798. doi: 10.3390/ijms18081798
- Ferrell D, Giunta B. The impact of HIV-1 on neurogenesis: implications for HAND. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71:4387-4392. doi: 10.1007/s00018-014-1702-4
- Dalkara T, Gursoy-Ozdemir Y, Yemisci M. Brain microvascular pericytes in health and disease. *Acta Neuropathol*. 2011;122:1. doi: 10.1007/s00401-011-0847-6
- Viot E, Duclos A, Adelaide L, Mialhes P, Hot A, Ferry T, Seve P. Autoimmune diseases and HIV infection: A cross-sectional study. *Medicine*. 2017;96(4):e5769. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005769>
- Chamberlain FE, Dinani N, Jagjit-Singh GK, Bower M, Nelson M. Azathioprine can be safely used in HIV-infected individuals. *AIDS*. 2014;28(3):447-448. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000121>
- Mathew T, Avati A, D'Souza D, Therambil M, Baptist AA, Shaji A, et al. HIV infection associated neuromyelitis optica spectrum disorder: Clinical features, imaging findings, management and outcomes. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:289-29.