



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID  
FACULTAD DE MEDICINA

# ENFERMEDAD POR ANTICUERPOS ANTI-MOG: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

---

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

CURSO 2020-2021

AUTORA: PAULA MANCHADO BOMBÍN

TUTORA: DRA. NIEVES TÉLLEZ LARA

## **ÍNDICE**

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. METODOLOGÍA.....	5
4. PRESENTACIÓN DEL CASO.....	5
5. DISCUSIÓN.....	8
5.1.  DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO.....	8
5.2.  DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO.....	9
5.3.  DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.....	9
6. REVISIÓN DE LA LITERATURA DE LA ENFERMEDAD POR ANTICUERPOS ANTI-MOG.....	11
6.1.  EPIDEMIOLOGÍA.....	11
6.2.  PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	12
6.3.  DIAGNÓSTICO.....	13
6.4.  DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON EM Y NMOSD.....	16
6.5.  TRATAMIENTO.....	17
6.6.  CURSO CLÍNICO Y FACTORES PRONÓSTICOS.....	17
7. CONCLUSIÓN.....	18
8. DIRECCIONES FUTURAS.....	19
9. BIBLIOGRAFÍA.....	19
10. ANEXOS.....	21

## **1. RESUMEN**

La enfermedad por anticuerpos anti-MOG es un trastorno poco común mediado por anticuerpos contra la glicoproteína oligodendrocitaria de mielina (MOG), que constituye una nueva entidad dentro del espectro de enfermedades inflamatorias desmielinizantes. Afecta predominantemente al nervio óptico y médula espinal, abarcando una amplia variedad de fenotipos entre los que se incluyen la neuritis óptica, la mielitis transversa y la encefalomiелitis diseminada aguda, entre otros. La presencia de características clínicas y paraclínicas específicas de esta entidad son de gran ayuda en el diagnóstico temprano, confirmado con la detección de anticuerpos anti-MOG en un ensayo basado en células, y permite instaurar un tratamiento adecuado lo antes posible con implicación pronóstica de la enfermedad. No obstante, la estrecha relación con otros trastornos desmielinizantes adquiridos como la esclerosis múltiple o la neuromielitis óptica hacen que el diagnóstico correcto al inicio siga siendo un desafío, requiriéndose para el mismo un alto grado de sospecha clínica. Para un mayor conocimiento de esta novedosa entidad, se realiza, a propósito de un caso clínico representativo de la misma, una discusión y revisión de la literatura a partir de la bibliografía publicada durante los últimos cinco años.

**PALABRAS CLAVE:** glicoproteína oligodendrocitaria de mielina (MOG), síndrome desmielinizante adquirido (ADS), encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), ensayo basado en células (CBA).

## **2. INTRODUCCIÓN**

Los síndromes inflamatorios desmielinizantes del SNC abarcan un amplio espectro de enfermedades de carácter monofásico o recurrente, con distintos fenotipos y pronósticos clínicos, entre las que se incluyen la esclerosis múltiple (EM), los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) y la encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM). En el razonamiento diagnóstico se incluyen los hallazgos clínicos, diagnóstico por imagen y resultados de laboratorio, sin embargo, no es infrecuente establecer un diagnóstico erróneo en un primer momento debido a la superposición clínica y paraclínica de estos trastornos(1,2). La importancia de establecer un diagnóstico preciso lo antes posible y comenzar tratamientos altamente efectivos en la EM motivó la realización de numerosos estudios e investigaciones que llevó al descubrimiento de nuevos biomarcadores, con importantes implicaciones clínicas(3) .

Los anticuerpos anti-MOG se detectaron por primera vez hace más de 30 años en pacientes diagnosticados de EM mediante técnicas de inmunotransferencia y ELISA. Sin embargo, el desarrollo posterior de ensayos basados en células (CBA) con MOG nativo como sustrato demostró con una mayor especificidad que estos anticuerpos no estaban asociados a EM y logró identificar a un grupo de pacientes positivos para anticuerpos anti-MOG con fenotipos desmielinizantes del SNC en niños y adultos con ADEM, NMOSD negativo para anticuerpos anti-AQP4, neuritis óptica, mielitis transversa, encefalitis cortical y del tronco del encéfalo e incluso síndromes superpuestos con otros tipos de encefalitis(3–6), que si bien podían confundirse con una EM, no lo eran.

Los síndromes anti-MOG resultan del daño a la glicoproteína oligodendrocitaria de mielina (MOG), una proteína altamente expresada en la superficie de oligodendrocitos y en la superficie más externa de las vainas de mielina del SNC, lo que hace que sea un buen candidato a antígeno para la desmielinización autoinmune(2). Aunque su papel biológico no está claro, se cree que actúa como molécula de adhesión celular, como regulador de la estabilidad de los microtúbulos de oligodendrocitos y como mediador de la cascada de activación del complemento(7). Su potencial encefalocitogénico, demostrado a través de numerosos modelos de encefalitis autoinmune experimental (EAE), provoca una respuesta inmune desmielinizante diferente de la EM clásica y NMOSD positivo para anticuerpos anti-AQP4, lo que ha motivado a estudiar ampliamente los anticuerpos anti-MOG en las dos últimas décadas en diferentes síndromes desmielinizantes adquiridos (ADS)(5,6,8).

Todos estos avances han llevado a reconocer en los últimos años la enfermedad por anticuerpos anti-MOG (MOGAD) como una entidad nosológica distinta de EM y NMOSD con características clínicas y paraclínicas propias y requisitos terapéuticos específicos(9). Se considera una enfermedad de curso monofásico o recurrente poco frecuente, infradiagnosticada, más frecuente entre la población caucásica, de leve predominio en mujeres y con una mediana de edad de inicio en la cuarta década de la vida, aunque puede aparecer en cualquier grupo de edad(4,10). La presentación clínica incluye varios fenotipos, siendo la neuritis óptica la más frecuente en adultos y ADEM en niños, que junto a imágenes distintivas en RM y la detección en suero de anticuerpos anti-MOG permiten un diagnóstico fiable(2,3). El tratamiento actual se basa en la experiencia observacional de trastornos similares e incluye corticoides, inmunoglobulinas iv, plasmaféresis, inmunosupresores orales y anti CD20, con el objetivo de reducir la tasa anual de recaídas y la discapacidad tras el ataque agudo(3,5). Aunque la mayoría de pacientes presenta una rápida y buena

recuperación clínica después de los esteroides, se han descrito ataques graves e incluso mortales, con secuelas graves hasta en el 50% - 80% de los afectados(3,4,11). Además, varios estudios sugieren que en pacientes que permanecen seropositivos a pesar del tratamiento, el riesgo de recaídas es mayor, por lo que realizar un seguimiento prospectivo de los títulos de anticuerpos anti-MOG podría ayudar a tomar decisiones en la duración tratamiento con cierta capacidad predictiva(5,12).

No obstante, a pesar de los numerosos estudios que han permitido un mejor conocimiento de esta nueva entidad, es necesario dirigir nuevas investigaciones para determinar sus mecanismos fisiopatológicos, la determinación de marcadores de la enfermedad, la incidencia en diversas regiones y poblaciones, la elaboración de criterios diagnósticos aprobados por expertos y la realización de ensayos controlados aleatorizados para establecer de forma óptima un enfoque terapéutico más eficaz(2,3).

A continuación se presenta un reporte de caso de una paciente de 21 años que debutó con un cuadro de encefalopatía subaguda precedida de otitis media. Tras el estudio por imagen y después de haber descartado un origen infeccioso del cuadro se diagnosticó como ADEM. Se comenzó tratamiento con esteroides, plasmaféresis e inmunoglobulinas iv que no resultó efectivo, con un deterioro clínico progresivo, llevándola a una situación de hipertensión endocraneal que precisó craniectomía descompresiva. Finalmente el estudio en suero demostró la presencia de anticuerpos anti-MOG, por lo que recibió una dosis de rituximab con mejoría progresiva del cuadro neurológico y recuperación completa. Se realiza una discusión del caso a partir de la revisión de la literatura de la enfermedad anti-MOG obtenida hasta el momento para finalizar con una descripción más detallada y aspectos a tener en cuenta en esta nueva entidad.

### **3. METODOLOGÍA**

Se recogieron los datos de la historia clínica de un caso real de enfermedad por anticuerpos anti-MOG que ingresó en el año 2018 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), con permiso de la paciente. Para la revisión de la literatura existente sobre dicha enfermedad se realizó una búsqueda bibliográfica avanzada en la base de datos PubMed, estableciéndose como filtros: tipo de estudio revisión, publicados en los últimos cinco años e idioma en inglés o español. Se introdujeron los términos: "Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein", seleccionándose inicialmente 23 de los 154 artículos disponibles; "Autoimmune encephalitis", seleccionando 7 artículos de 227 y "Acquired demyelinating disorder", apareciendo 93 artículos, de los cuales se

seleccionaron 3. El resultado de la búsqueda bibliográfica definitiva fue un total de 23 artículos, entre los que se incluyeron además artículos extraídos de la bibliografía de revisiones publicadas previamente.

#### **4. PRESENTACIÓN DEL CASO**

Se presenta el caso de una mujer de 20 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni antecedentes de interés, que acudió a urgencias del Hospital Clínico Universitario de Valladolid por presentar disminución del nivel de conciencia y alteración del lenguaje. Hace aproximadamente un mes había presentado cuadro gripal, con fiebre de hasta 38°C y malestar generalizado que se resolvió con tratamiento sintomático y posteriormente debutó con una otitis media aguda tratada con amoxicilina-clavulánico durante una semana, resolviéndose el cuadro.

Nueve días antes comenzó con un episodio de cefalea de carácter opresivo de inicio en región occipital que progresó a holocraneal, asociado a fotofobia y sonofobia, que se manejó en urgencias como un debut migrañoso con sumatriptán, con lo que mejoró parcialmente y se dio de alta. Aproximadamente 48 horas antes comenzó con somnolencia, malestar generalizado y pérdida de apetito, que progresó hasta el momento de la llegada a urgencias con trastorno del lenguaje, siendo incapaz de emitir un discurso coherente, y de la conducta, con agresividad e incontinencia emocional ante el dolor. Los familiares refirieron dos episodios de incontinencia de esfínteres en las últimas 48 horas, sin automatismo, ni desconexión del medio, ni movimientos tónico clónicos.

A la exploración de llegada, la paciente presentaba febrícula de 37,8°C y se encontraba somnolienta, con la mirada desconjugada, emisión de balbuceo incomprensible, ausencia de reacción al lenguaje y agitación psicomotriz con movilización espontánea de las cuatro extremidades como respuesta al dolor. Mostraba reflejo corneal enlentecido, con pupilas medias bradicóricas, reflejo nauseoso presente y reflejo flexor bilateral y oculovestibulares preservados pero enlentecidos. Se apreciaron también movimientos de Roving desconjugados con sacudidas tónico clónicas lateralizadas de manera indiferente, con una exploración física normal del resto de aparatos.

Ante estos hallazgos, se decidió ingreso de la paciente y se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Análítica: coagulación normal, Hb 12,3g/dL, Hto 41%, leucocitos: 10100/mm<sup>3</sup> con 75%N, PCR 41,2 mg/L y resto de parámetros con valores dentro de la normalidad.
- Tóxicos en orina: resultado negativo para cocaína, benzodiazepinas, barbitúricos, anfetaminas, alcohol, morfina, metadona, marihuana.
- Frotis sanguíneo y recuento de población linfocitaria, sin hallazgos patológicos.
- Radiografía de tórax: con ICT normal, sin derrame ni condensaciones.
- Electrocardiograma: en ritmo sinusal sin alteraciones de la repolarización.
- Registro electroencefalográfico: sugestivo de cuadro epileptiforme.
- TC cerebral: con buena diferenciación sustancia gris-sustancia blanca, sin objetivarse signos de sangrado a nivel intra ni extraaxial, lesiones ocupantes de espacio ni alteraciones en la densidad parenquimatosa sugerentes de patología.
- Punción lumbar (traumática): hematíes 1000/μL, leucocitos 70/μL (92% mononucleares), glucosa 68 mg/dL, proteínas 43 mg/dL, lactato 19,9.

Tras los primeros resultados, se continuó la observación y vigilancia intensiva en UCI, se canalizó un catéter venoso central y se pautó tratamiento anticomicial con lacosamida, levetiracetam y clonazepam.

El antecedente de cuadro infeccioso de la paciente, la presencia de febrícula y las características del LCR orientaron en un primer momento hacia **encefalitis aguda de perfil vírico**, con lo que se inició tratamiento con Aciclovir 10 mg/kg/8horas.

Se procedió a una segunda punción lumbar para realizar estudio microbiológico e inmunitario tanto de LCR como de sangre y se solicitó una RM cerebral realizada al día siguiente, que mostró importante afectación de la sustancia blanca yuxtacortical de ambos hemisferios, sobre todo en regiones fronto-parieto-temporales, afectación del cuerpo caloso con lesiones hiperintensas de tamaño irregular, extensas y confluyentes y otra lesión en la hemiprotuberancia izquierda, sin restricción de la DWI ni realce tras la administración de gadolinio (*Véase Anexo I: Figura 1*). Se realizó también angiografía cerebral con RM, donde se observó permeabilidad de senos venosos y del resto del sistema venoso, descartando una posible trombosis venosa.

Los hallazgos en neuroimagen compatibles con patología inflamatoria sugirieron **encefalomielitis diseminada aguda (ADEM)**, por lo que se decidió iniciar tratamiento con metilprednisolona 1g/24h mantenido durante 10 días.

Neurológicamente la paciente presentó deterioro rápidamente progresivo con datos clínicos de hipertensión endocraneana en 24-48 horas, precisando intubación con sedación y colocación de sensor de presión intracraneal (PIC) intraparenquimatoso, con PIC inicial de 25 mmHg. Ante la nula respuesta a tratamiento corticoideo, se añadió tratamiento con inmunoglobulina humana específica y plasmaféresis pero, pese a ello, el TC cerebral objetivó un empeoramiento difuso del parénquima cerebral con hipodensidades distribuidas por todo el parénquima y obliteración de surcos corticales, cisternas, tercer ventrículo y astas temporales en relación con edema. Se iniciaron medidas de primer nivel y segundo nivel de control de la PIC y finalmente se sometió a la paciente a craneotomía descompresiva frontal izquierda, añadiendo hipotermia por mantener cifras de presión endocraneana de 25 mmHg. Se precisó una nueva intervención por hematoma subdural en la convexidad frontal izquierda con colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal y se continuó además con recambio plasmático terapéutico asociado a gammaglobulinas intravenosas hasta completar 6-7 sesiones.

En los sucesivos controles con RM no se objetivó mejoría de las lesiones en sustancia blanca (*Véase Anexo II: Figura 2*) y clínicamente persistía bajo nivel de conciencia, por lo que una semana después de la intervención se administró la primera dosis de rituximab en bolus de 1000mg, sin llegar a completar la segunda administración a los 15 días por negativa de los familiares.

Finalmente, se obtuvieron los resultados de microbiología e inmunología, con LCR negativo para virus neurotrópicos, virus respiratorios, virus JC y bacterias, y serología negativa para hepatitis y lúes. Aparecieron bandas oligoclonales IgG en LCR con perfil oligoclonal en espejo y anticuerpos onconeuronales y antineuronales negativos, y se obtuvieron **anticuerpos anti-MOG positivos en suero**, llegando así a la etiología causante del cuadro.

La RM cerebral de control realizada doce días después la instauración de tratamiento con rituximab mostró una ligera tendencia a la mejoría, con lesiones mejor definidas y reducción de tamaño lesional a nivel del polo temporal derecho, sin afectación del troncoencéfalo ni protuberancia.

La paciente evolucionó favorablemente desde el punto de vista neurológico, permitiendo al mes del ingreso la extubación sin complicaciones. Estaba vigil y conectaba con el interlocutor, con disfasia, nominación alterada, repetición alterada con parafasias y comprensión de órdenes sencillas con posterior intoxicación. No presentaba déficit campimétrico aparente y la exploración de pares craneales fue



normal. Elevaba y mantenía contra gravedad las cuatro extremidades, toleraba la sedestación con respaldo y se alimentaba por boca.

Tras un mes de terapia cognitiva y rehabilitación, la paciente fue finalmente dada de alta en el servicio de Neurología, sin focalidad neurológica y una RM cerebral que mostraba lesiones de aspecto residual, sin datos de actividad.

Desde entonces la paciente ha seguido controles periódicos en consultas ambulatorias de neurología. El único síntoma que refiere son fallos de atención y concentración, y a nivel físico no presenta limitaciones. Está estudiando enfermería. Los estudios de RM cerebral de control no han mostrado lesiones nuevas (*Véase Anexo III: Figura 3*) y los anticuerpos anti-MOG de control realizados a los 6 meses han resultado negativos.

## **5. DISCUSIÓN**

### **5.1. DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO**

El cuadro de presentación de la paciente se correspondió con una **encefalopatía aguda**, que, a pesar de que es típicamente inespecífica y varía en su historia clínica, incluye síntomas como la alteración del estado mental, confusión, cambio de personalidad, disfunción cognitiva o de la memoria, apariencia obnubilada, disminución del nivel de conciencia o incluso coma. La “encefalopatía” hace referencia a un término vago que engloba diversas definiciones, presentaciones clínicas y numerosas causas fisiopatológicas posibles, debiendo descartar trastornos adquiridos como enfermedad metabólica (hipoglucemia, hipoxia, disfunción renal o hepática), enfermedad vascular, trastorno hematológico, endocrino o inmunomediado, fallo de órgano, tumores, inflamación, toxinas o infección (13,14).

### **5.2. DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO**

En primer lugar, la ausencia de valores patológicos en la analítica (salvo linfopenia aislada y PCR elevada) descartó un origen metabólico, causante de múltiples enfermedades como el síndrome de desmielinización osmótica, encefalopatía urémica o encefalopatía hepática aguda o hiperamonémica(13). De igual manera, estos resultados junto con los tóxicos negativos en orina y la ausencia de toma de medicación hicieron poco probable una encefalopatía por tóxicos, como la leucoencefalopatía tóxica aguda, encefalopatía por monóxido de carbono, síndrome de encefalopatía posterior reversible o encefalopatías agudas relacionadas con el alcohol, como la enfermedad de Marchiafava-Bignami, el síndrome de desmielinización osmótica y la encefalopatía de Wernicke(13). El frotis sanguíneo y recuento de

población linfocitaria normal descartaron patología hematológica de base, mientras que el resultado del TC cerebral negó la presencia de lesiones ocupantes de espacio como hemorragias, neoplasias o abscesos, que podrían ser causantes clínica neurológica aguda.

Una vez obtenidos los resultados de las primeras pruebas complementarias, se confirmó el diagnóstico topográfico de **encefalitis**, con el cumplimiento de los siguientes criterios diagnósticos: encefalopatía (alteración del nivel de conciencia de más de 24 horas, incluyendo somnolencia y/o cambios conductuales) y dos o más de los siguientes: fiebre o historia de fiebre, crisis epilépticas o signos neurológicos focales, pleocitosis del LCR ( $>4$  cel/ $\mu$ L), EEG con enlentecimientos inespecíficos, ondas periódicas o actividad epileptiforme que no se atribuyan a otra causa y alteraciones de la neuroimagen sugerentes de encefalitis(15).

### **5.3. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO**

Con el objetivo de hallar un diagnóstico etiológico, se debe realizar dentro del estudio de encefalitis un análisis de LCR que incluya, además de la medición de células, proteínas y glucorraquia, tinción gram y cultivo de bacterias, protozoos y hongos, PCR para VHS 1 y 2, VVZ, enterovirus y virus JC, VDRL, látex para cryptococcus y/o tinción con tinta china, bandas oligoclonales y recuento de IgG. En suero se deben hacer estudios metabólicos, ELISA para VIH, pruebas treponémicas específicas y estudio de autoinmunidad incluyendo anticuerpos anti-antígenos intracitoplasmáticos y anticuerpos anti-MOG y, tanto en suero como en LCR, estudio de anticuerpos anti-antígeno de superficie (anti R-NMDA, antiGABA, anti R-AMPA, anti LGI-1). Por otro lado, está indicado realizar RM cerebral que incluya técnica de difusión y contraste y EEG estándar o monitorización continua en caso de compromiso de la conciencia (3,15–17).

La presencia de pleocitosis de predominio mononuclear con discreta proteinorraquia y glucosa normal en LCR hicieron pensar en una encefalitis aguda infecciosa de perfil vírico(16,18) como primera posibilidad diagnóstica, haciendo poco probable un origen bacteriano. No obstante, todos los pacientes con encefalitis aguda deben recibir cobertura antimicrobiana de amplio espectro después de obtener los hemocultivos y el LCR y deben ser tratados empíricamente con Aciclovir iv para cubrir VHS-1 y VVZ hasta que se hayan excluido adecuadamente, ya que el tratamiento temprano mejora la morbilidad y mortalidad en las encefalitis infecciosas(14,16).

Los hallazgos en RM cerebral, sumados a la clínica, antecedente de episodio infeccioso y características del LCR, sugirieron encefalomyelitis diseminada aguda (ADEM), caracterizada por presentar múltiples lesiones bilaterales hiperintensas, asimétricas, en parches y poco delimitadas, que típicamente involucran la sustancia blanca central y subcortical, tálamo, ganglios basales, cerebelo y tronco encefálico en la RM ponderada en T2(19).

El diagnóstico de **ADEM** se realiza sobre bases clínicas (inicio agudo de encefalopatía en asociación con déficits neurológicos polifocales, a veces precedidos por síntomas prodrómicos como fiebre, malestar, irritabilidad, somnolencia, dolor de cabeza, náuseas y vómitos con curso rápidamente progresivo y déficits focales máximos en 2 a 5 días) con soporte de resonancia magnética. Sin embargo, las manifestaciones clínicas variables y la falta de marcadores biológicos específicos implican que el diagnóstico requiera exclusión de los diagnósticos diferenciales, que incluyen trastornos desmielinizantes inflamatorios como la esclerosis múltiple, enfermedad por anticuerpos anti-MOG y leucoencefalopatía multifocal progresiva por reactivación de virus JC, leucodistrofia, vasculitis primaria o secundaria del SNC, neurosarcoidosis, encefalopatía de Hashimoto, enfermedad mitocondrial y síndrome de encefalopatía posterior reversible, presentando todas ellas lesiones multifocales de la sustancia blanca en la RM. Estos hallazgos en neuroimagen difieren de los encontrados en algunas entidades como la encefalitis por virus herpes simple (VHS), que por lo general afecta al lóbulo temporal y áreas límbicas; la encefalitis japonesa y por VEB, con lesiones bitalámicas; la encefalitis autoinmune, con afectación característica de lóbulos temporales mesiales y con menos frecuencia de cerebelo, tálamo, ganglios basales, tronco del encéfalo y médula espinal; la esclerosis múltiple, que aunque puede cursar con lesiones difusas en sustancia blanca, presenta de forma más específica lesiones ovoides adyacentes a los ventrículos laterales, lesiones en U y dedos de Dawson; o lesiones isquémicas con difusión restringida, trastornos mitocondriales, infecciones del SNC, síndrome antifosfolípido o vasculitis del SNC (19,20).

Finalmente, con el resultado microbiológico e inmunológico en LCR y sangre se descartó una posible causa infecciosa y se definió la etiología causante de encefalitis con la presencia de **anticuerpos anti-MOG en suero**. Según una revisión, centrada en la encefalitis asociada a anticuerpos anti-MOG, la mayoría de estos casos habían sido diagnosticados previamente como ADEM o ADEM recurrente, al igual que en el caso de esta paciente. No obstante, con la amplia disponibilidad de anticuerpos anti-MOG desde 2015, se han publicado varias series de casos e informes sobre casos de

encefalitis asociada a dichos anticuerpos, que contribuyen nuevamente al consenso emergente de que es probable que estemos ante una entidad inmunopatológica separada con una firma clínica distintiva. Además, la presentación encefalopática puede superponerse con la de la encefalitis viral o autoinmune, con síntomas como amnesia retrógrada, comportamiento alterado y convulsiones parciales, ambos diagnósticos de sospecha iniciales en la paciente a estudio, y en casos raros se asocia a una muerte rápida por hipertensión craneal o insuficiencia respiratoria(11).

## **6. REVISIÓN DE LA LITERATURA DE LA ENFERMEDAD POR ANTICUERPOS ANTI-MOG**

### **6.1. EPIDEMIOLOGÍA**

La mayoría de estudios de anticuerpos anti-MOG en los síndromes desmielinizantes adquiridos (ADS) han sido retrospectivos, habiéndose realizado prospectivamente sólo algunos en los últimos años. La edad de presentación de la enfermedad es variable, puede aparecer en cualquier década de la vida, con un pico de edad entre los 30-40 años, presenta leve predominio femenino (proporción mujer: hombre=1,1:1), aunque menor en comparación con otras enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central, y aparece con mayor frecuencia en la población caucásica(4,7,21).

Las tasas de incidencia reportadas oscilan entre 0,16 y 1,4 por 100000, es decir, en el grupo de ADS, en el rango de NMOSD, pero claramente por debajo de la incidencia de EM(6). A diferencia de ADEM, que tiende a afectar a niños mucho más que a adultos, los anticuerpos anti-MOG se encuentran tanto en niños como adultos(21). La cohorte holandesa publicada por De Mol et al (22) de 1414 pacientes, evidenció una incidencia de 0,16/100000 personas, con una seropositividad mayor en niños (0,31/100000) que en adultos, donde se describió una incidencia de 0,16/100000(4). Sin embargo, la bibliografía no es concluyente en cuanto a si realmente la incidencia de la enfermedad es mayor en los niños y en si faltan estudios para determinar la frecuencia real de la presencia de anticuerpos anti-MOG en la población pediátrica frente a adulta(4).

La media de edad de los fenotipos es variable: la neuritis óptica unilateral, a los 28 años; la neuritis óptica bilateral, a los 36 años; la encefalomiелitis diseminada aguda, con mayor frecuencia a los 19 años; la miелitis transversa longitudinalmente extensa, a los 31 años; la miелitis transversa a los 53 años y, finalmente, la neuritis óptica con miелitis transversa concomitante, a los 33 años(4).

## 6.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA

En general, la desmielinización asociada a anticuerpos anti-MOG se inicia sin un factor desencadenante. Sin embargo, se informa hasta en el 45% de los pacientes de pródromos o procesos infecciosos previos, como infecciones del tracto gastrointestinal y del tracto respiratorio superior, e infecciones dentales(2,4). La frecuencia y presentación clínica de los trastornos asociados a anticuerpos anti-MOG dependen de la edad(6):

- Neuritis óptica (NO): es el fenotipo de presentación más frecuente en la edad adulta. En los dos ensayos clínicos más grandes realizados en Francia y Reino Unido, afectó a alrededor del 44-60% de los sujetos y en algunos estudios hasta el 88% de los pacientes presentaron NO aguda al menos una vez. En casos jóvenes es más frecuente la forma unilateral, mientras que en pacientes con inicio tardío de la enfermedad ambos nervios ópticos estaban inflamados. Cursa con pérdida severa de la visión con dolor ocular al inicio, pero con resultados visuales favorables. A la exploración física presenta papilitis en el fondo de ojo en el 65% de los casos y escotomas en la campimetría por confrontación. También se han encontrado anticuerpos anti-MOG en gran proporción de pacientes con neuritis óptica recurrente, denominada neuropatía óptica inflamatoria recidivante crónica (CRION) (3,4,11).
- Mielitis transversa (MT): es la presentación inicial en aproximadamente el 20% de los pacientes, aunque aparece en combinación con NO en un 8 a 15% adicional de los sujetos. Es característica la afectación en forma de mielitis transversa longitudinalmente extensa (LETM), que involucra tres o más segmentos vertebrales adyacentes, especialmente en jóvenes. Sin embargo, a diferencia de la NMO, las partes bajas de la médula espinal están inflamadas, incluido el cono medular, cursando con síndrome de mielitis flácida aguda (ATM), tetra-paraparesia, disestesia y dolor, la retención urinaria o incontinencia y / o disfunción eréctil o intestinal(3,4).
- Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM): es el fenotipo predominante en la población pediátrica, con síntomas sistémicos (fiebre, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, malestar, estado mental alterado) y más específicos, que varían según la ubicación de las lesiones dentro del SNC (discapacidad visual, ataxia, hemiparesia, pérdida hemisensorial)(3). Los niños con anticuerpos anti-MOG se presentan como ADEM en aproximadamente el 50% de los casos, mientras que los adultos en menos del 10%(6). Aunque no difiere significativamente de ADEM negativa para anticuerpos anti-MOG, puede haber un mayor recuento de células en el LCR y un cambio más generalizado en la RM cerebral(12).

- Otras manifestaciones (encefalitis cortical y del troncoencéfalo): en las lesiones en el tronco del encéfalo pueden aparecer signos que sugieren EM, como disartria, disfagia, oftalmoplejía internuclear, tercer parálisis nerviosa con diplopía, nistagmo, hiperestesia del trigémino y paresia del nervio facial, informado hasta en el 30% de los pacientes, y con síntomas de la zona postrema, como náuseas, vómitos, hipo y tos intratables. Por otro lado, la inflamación cortical asociada con MOGAD, con una afectación cortical más selectiva en las imágenes que la de ADEM, se manifiesta principalmente con convulsiones, que ocurren en el 2-3% de todos los pacientes (con mayor incidencia que en NMOSD y EM), y a veces también con alteraciones de la conciencia y el comportamiento(3,12).

### **6.3. DIAGNÓSTICO**

#### ▪ Examen del líquido cefalorraquídeo (LCR)

Hay presencia de pleocitosis de linfocitos predominantemente, proteínas normal o levemente elevadas y generalmente ausencia de bandas oligoclonales (OCB) en el momento de un ataque(21,23). El análisis de LCR es muy útil en el proceso de diferenciación con otros procesos desmielinizantes similares como son la NMOSD y la EM (3).

#### ▪ Características de la resonancia magnética (RM)

- Hallazgos en nervio óptico: durante los ataques de neuritis óptica, se muestra una hiperintensidad extensa en T2 del nervio óptico, que afecta predominantemente a los segmentos anteriores con inclusión de los segmentos intraorbitarios, mientras que el quiasma y las vías retroquiasmáticas generalmente se evitan. El nervio óptico se vuelve edematoso, agrandado y tortuoso, y se puede observar edema de disco óptico y realce de la vaina de nervio perióptico, que se extiende parcialmente hacia la grasa orbitaria circundante. La afectación es bilateral en el 25% de los casos(7).

- Hallazgos en médula espinal: pueden aparecer lesiones como mielitis transversa longitudinalmente extensa (LETM) o lesiones cortas que afectan a menos de dos segmentos vertebrales, con señal T2 hiperintensa anormal. Ambas suelen afectar tanto a la sustancia gris como blanca cubriendo más del 50% de la sección axial de la médula espinal y pueden estar asociadas con inflamación del cordón y afectación del cono. Se observa realce irregular y heterogéneo con márgenes borrosos (“realce en forma de nube”) e hiperintensidad en T2 de la línea sagital en forma de “H” en secuencias axiales. En secuencias sagitales, se observa un patrón de

“pseudodilatación” del canal endocisternal, y se puede observar realce lineal del canal tras administración de gadolinio(7).

- Hallazgos en cerebro: la RM cerebral es normal en 2/3 de los casos o bien revela focos subcorticales supratentoriales inespecíficos o pequeños, profundos, de sustancia blanca con hiperintensidad en las secuencias potenciadas en T2, aunque en casos raros pueden observarse lesiones hiperintensas T2 atípicas en el cerebro, con predilección por el tronco encefálico y regiones infratentoriales. En casos de encefalitis/encefalomielitis, se informa un patrón similar a ADEM con cambios de señal difusos en T2 y FLAIR en sustancia gris cortical y profunda y sustancia blanca subcortical. En ocasiones, pueden mostrar realce con gadolinio con patrón “en forma de nube”, que difiere de las lesiones ovoides o en anillo con bordes bien definidos más típicas de la EM(7,21).

- Ensayo basado en células (CBA)

El ensayo basado en células (CBA) se considera el patrón oro en la detección de anticuerpos anti-MOG, siendo crucial para el diagnóstico. Se incuban las células que expresan como antígeno diana MOG humano de longitud completa a temperatura ambiente durante una hora y se detectan anticuerpos específicos secundarios IgG-Fc o IgG1 a partir de una muestra de suero, ya que las concentraciones de anticuerpos en LCR son bajas, indicando un origen periférico. La detección de anticuerpos IgG anti-MOG por otros métodos de laboratorio, como inmunohistoquímica, el ELISA basado en péptidos o la transferencia Western no se recomienda debido a su baja especificidad (3,4). Debe utilizarse un segundo método para confirmar resultados positivos, en particular muestras positivas en el límite y, como mínimo, el ensayo debe repetirse y debe usarse un ensayo con antígeno de control para confirmar la especificidad(5).

Los niveles séricos de MOG-IgG dependen de la actividad de la enfermedad y pueden ser incluso transitorios en el curso de la enfermedad monofásico, por lo que la prueba debe repetirse después de seis meses y al año para identificar pacientes con anticuerpos persistentes con más probabilidad de recaída(5). Por otro lado, cuando se sospecha de enfermedad por anticuerpos anti-MOG pero con prueba negativa de anti-MOG-IgG, los pacientes deberán ser reevaluados(3).

En general, el diagnóstico es clínico y paraclínico. Recientemente, un panel internacional de expertos formuló los criterios diagnósticos para la enfermedad por anticuerpos anti-MOG en adultos, debiéndose cumplir todos ellos(2,4):

- NO aguda monofásica o recidivante, mielitis, encefalitis del tronco encefálico o cualquier combinación de estos síntomas.
- Hallazgos electrofisiológicos (potenciales evocados visuales en pacientes con NO aislada) o de resonancia magnética compatible con desmielinización del SNC.
- Seropositividad para MOG-IgG detectada mediante un ensayo basado en células que emplea MOG humano como antígeno diana.

Existen características clínicas, de laboratorio y de imagen que deben obligarnos a replantear el diagnóstico (“red-flags”), entre las que se incluyen:

- a) Curso progresivo crónico (plantear EM progresiva, enfermedades granulomatosas o tumorales) o inicio agudo (isquemia).
- b) Hallazgos clínicos y paraclínicos que sugieren otras afecciones como:
  - i. Tuberculosis, borreliosis, sífilis, enfermedad de Behçet, degeneración combinada subaguda de la médula espinal, neuropatía óptica hereditaria de Leber, linfoma y trastornos paraneoplásicos.
  - ii. Desmielinización periférica.
- c) Anomalías de la resonancia magnética cerebral como:
  - i. Lesión adyacente al ventrículo lateral asociada con lesión del lóbulo temporal inferior, o lesión tipo dedo de Dawson.
  - ii. Aumento del número de lesiones entre recaídas.
- d) MOG-IgG sérico a títulos bajos.

En pacientes que dan positivo en la prueba de MOG-IgG pero en los que hay una "red-flag", se recomienda someterse a una nueva prueba, preferiblemente empleando un CBA diferente(2).

- Biopsia

En las lesiones cerebrales de pacientes con anticuerpos anti-MOG positivos y la sospecha de MOGAD, la neuropatología parece compatible con la histopatología del patrón II de la EM, con lesiones que presentan depósitos de complemento e IgG en los sitios de desmielinización en curso(9). Sin embargo, domina la coexistencia de desmielinización de la sustancia blanca tanto perivenosa como confluyente, con una sobrerrepresentación de lesiones desmielinizantes intracorticales en comparación con la EM típica. En los infiltrados celulares inflamatorios dominan células T CD4+ y granulocitos, con deposición del complemento en las lesiones activas de sustancia blanca, sin observarse una pérdida preferencial de MOG. Los astrocitos se conservan,



mientras que hay una destrucción axonal y de oligodendrocitos variable. Estas lesiones, mediadas por anticuerpos o por células T reactivas a MOG, sugieren que MOG-IgG podría ser un factor de amplificación que aumenta la demielinización del SNC(6).

#### **6.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON EM Y NMOSD**

Los pacientes con síndromes desmielinizantes asociados a MOG-IgG muestran ciertas características demográficas, clínicas y paraclínicas que difieren en cierta medida de las propias de la EM o NMOSD (3,6,9) (*Véase Anexo IV: Tabla 1*).

Dado que la EM es el ADS más común y con frecuencia muestra un patrón de resonancia magnética característico, así como bandas oligoclonales restringidas en LCR, parece razonable realizar primero estos dos exámenes. En el caso de hallazgos atípicos de EM y AQP4-IgG negativos, se debe determinar MOG-IgG. Puesto que el fenotípico clínico asociado a MOG-IgG también se expande a pacientes con encefalitis autoinmune, la prueba de MOG-IgG también debe considerarse en estos casos. Es crucial limitar las pruebas a estos casos atípicos, ya que el cribado de grandes poblaciones no seleccionadas para un biomarcador raro generalmente disminuye su valor predictivo positivo al aumentar la tasa de resultados falsos positivos(6).

#### **6.5. TRATAMIENTO**

El hecho de que la enfermedad por anticuerpos anti-MOG sea una entidad relativamente nueva con baja prevalencia, diferencias relacionadas con la edad de presentación y un amplio espectro de síntomas clínicos, hace que llevar a cabo ensayos controlados de tratamiento multicéntricos y largos pueda ser complicado y, de hecho, no se han realizado hasta la fecha, no existiendo pautas basadas en evidencia para la inmunoterapia aguda y de mantenimiento(3).

- Tratamiento agudo de la enfermedad

El tratamiento empleado en los ataques agudos es similar al utilizado en NMOSD, es decir, metilprednisolona intravenosa en dosis altas (1 a 2 g una vez al día durante 3-5 días), con buena o completa recuperación en aproximadamente el 50%(6). En pacientes más graves o que no responden a los esteroides se utiliza como tratamiento de segunda línea plasmaféresis (5-7 ciclos) e inmunoglobulina intravenosa, con tasas de recuperación de hasta el 40% (3,6).

- Tratamiento modificador de la enfermedad

El riesgo de empeoramiento aumenta con suspensión o reducción de la dosis de esteroides y, al contrario que la EM, la progresión de la discapacidad en MOGAD depende de la recaída. La decisión de iniciar un tratamiento preventivo de mayor duración debe tomarse tras una evaluación individual del beneficio-riesgo, teniendo en cuenta la gravedad y recuperación del ataque agudo, si se ha producido más de un ataque y la persistencia de anticuerpos anti-MOG positivos. En esta estrategia terapéutica se incluyen corticosteroides orales, ciclos repetidos de inmunoglobinas intravenosas, medicamentos inmunosupresores (azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo) y rituximab, que se asocian con una reducción del riesgo de recaída. Terapias inmunomoduladoras para la EM, como el acetato de glatiramer, el natalizumab y las inyecciones de interferón beta, han demostrado ser ineficaces y, además, aumentan la actividad de la enfermedad(3,6) (*Véase Anexo V: Figura 4*).

## **6.6. CURSO CLÍNICO Y FACTORES PRONÓSTICOS**

El curso de la enfermedad es variable. Inicialmente descrita como una entidad monofásica, los datos de cohortes incidentes sugieren que alrededor del 50% de los pacientes adultos pueden recaer dentro de los primeros dos años de la enfermedad. El fenotipo de inicio que más riesgo de recaída presenta es la neuritis óptica (sola o en combinación con mielitis transversa)(11), y afecta a los ojos en la mayoría de personas, independientemente del sitio de inicio del ataque (6).

A pesar de la gravedad al inicio y el curso recidivante de la enfermedad, la mayoría de las personas se recuperan bien de los ataques, mostrando mejores resultados visuales y motores que en pacientes con anticuerpos anti-AQP4(11). No obstante, algunos estudios han demostrado que hasta un 45% puede quedar con una discapacidad grave (5), siendo la presencia de mielitis transversa al inicio el predictor más significativo de discapacidad a largo plazo(7), que asocia disfunción permanente de vejiga, de intestino o erección en casi el 30% de los pacientes, probablemente debido a la afectación del cono medular(11).

Las recaídas se observan con mayor frecuencia durante la reducción de esteroides o dentro de los dos meses posteriores a su retirada, ocurriendo la mayoría en adultos o niños tratados con <10 mg al día o <5mg/kg/día de prednisolona, respectivamente. La duración del tratamiento también puede ser importante, pues pacientes cuyo tratamiento dura menos de 3 meses tienen el doble de probabilidades de recaer que

los que reciben tratamiento durante más tiempo, lo que sugiere la necesidad de un biomarcador para la respuesta al tratamiento(5,6).

Varios estudios sugieren que las recaídas son más probables en pacientes que permanecen seropositivos a pesar del tratamiento y con títulos más altos de anticuerpos anti-MOG al inicio, mientras que la seroconversión a la negatividad durante el curso temprano de la enfermedad parece indicar remisión y predice de manera confiable enfermedad monofásica, con alto valor predictivo negativo, por lo que el seguimiento prospectivo de los títulos de anticuerpos anti-MOG podría ayudar en la toma de decisiones del tratamiento y, por tanto, en la prevención de la discapacidad permanente. A pesar de que no hay un consenso mundial para la frecuencia de seguimiento de los anticuerpos anti-MOG, se propone la medición de anticuerpos a los seis meses y, en caso de persistir positivos, continuar el seguimiento a los doce meses (4–6,12).

Sin embargo, se ha visto que algunos pacientes pueden recaer con títulos decrecientes o incluso con una seroconversión negativa, por lo que los datos hasta ahora no son lo suficientemente robustos como para guiar las estrategias de tratamiento y se carece aún de factores pronósticos valiosos para la selección de subgrupos de pacientes para los que los tratamientos inmunoactivos serían beneficiosos(11).

## **7. CONCLUSIÓN**

Tras haber comentado algunos de los aspectos más relevantes de esta nueva entidad en base a la bibliografía publicada hasta el momento, se puede concluir que el caso clínico reportado se corresponde con un caso típico de enfermedad por anticuerpos anti-MOG transitorios, con fenotipo de presentación de ADEM y buena respuesta al tratamiento, con recuperación completa tras el episodio agudo. Es además, un claro ejemplo de que dicho trastorno, con una amplia variedad de fenotipos, constituye un reto diagnóstico por su dificultad clínica y paraclínica, ya que presenta características solapadas a las de otras muchas entidades de carácter inflamatorio que afectan al SNC, con las que se debe realizar el diagnóstico diferencial. Conocer y entender las distintas formas de presentación de la enfermedad nos permite dirigir los estudios hacia un correcto diagnóstico sindrómico, topográfico y etiológico, para poder así realizar una estratificación de la enfermedad, evaluación pronóstica, decisiones de tratamiento y asesoramiento del paciente lo antes posible.

## **8. DIRECCIONES FUTURAS**

A pesar de los importantes avances que ha habido en estos últimos años sobre el conocimiento en profundidad de muchos de los aspectos de esta entidad, aún quedan muchas preguntas por responder para definir claramente el espectro completo: ¿Qué pasa con los pacientes que resultan seronegativos, pero aún experimentan ataques clínicos?, ¿qué pasa con la presentación clínica altamente sugestiva de la enfermedad, pero sin anticuerpos anti-MOG? Existe pues, una necesidad urgente de determinar asociaciones clínicas en estudios grandes y multicéntricos que incluyan tantos pacientes como sea posible, así como la necesidad de pautas y consenso de expertos, para proporcionar una definición clara que respalde los futuros estudios epidemiológicos y ensayos terapéuticos en el campo que den respuesta a las numerosas cuestiones que quedan aún por resolver.

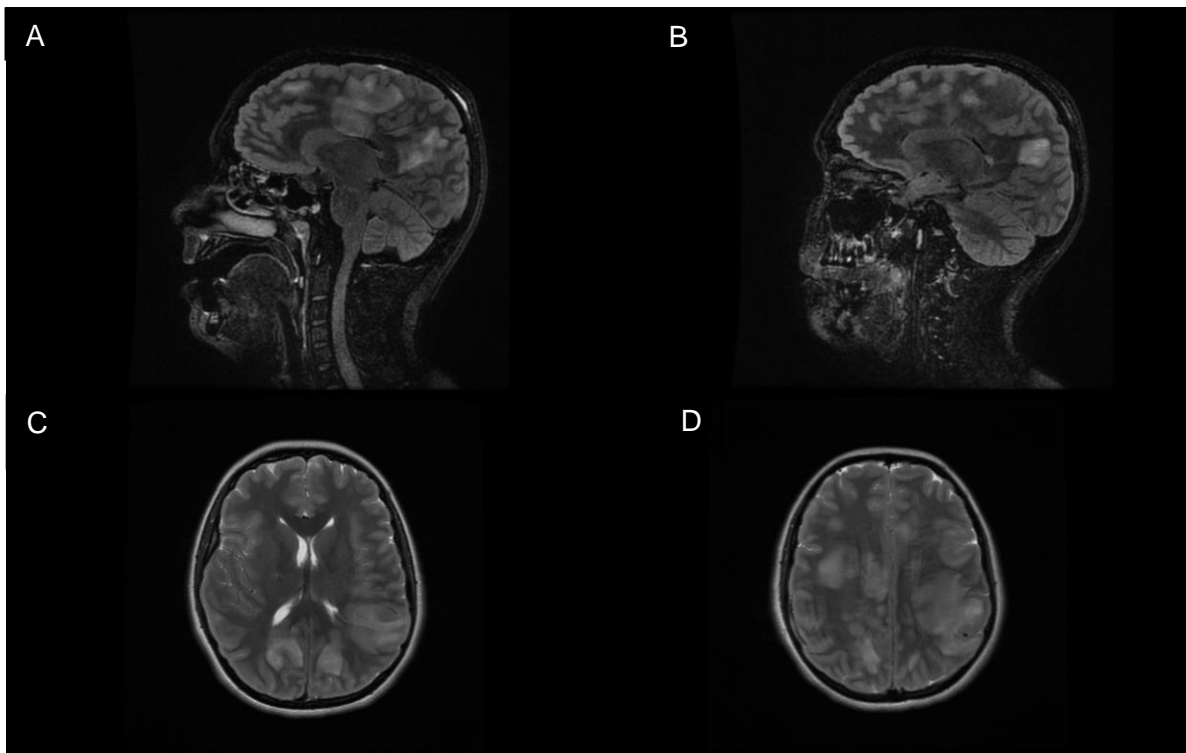
## **9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Di Pauli F, Berger T. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disorders: Toward a New Spectrum of Inflammatory Demyelinating CNS Disorders? *Front Immunol.* 2018;9:2753.
2. Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. *Biomedicines.* 12 de junio de 2019;7(2).
3. Ambrosius W, Michalak S, Kozubski W, Kalinowska A. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease: Current Insights into the Disease Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Int J Mol Sci.* 24 de diciembre de 2020;22(1).
4. Ricaurte-Fajardo A, Zarco LA. [Clinical presentation of the spectrum of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease]. *Rev Neurol.* 1 de octubre de 2020;71(7):257-69.
5. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol.* febrero de 2019;15(2):89-102.
6. Hegen H, Reindl M. Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420945135.
7. Denève M, Biotti D, Patsoura S, Ferrier M, Meluchova Z, Mahieu L, et al. MRI features of demyelinating disease associated with anti-MOG antibodies in adults. *J Neuroradiol.* septiembre de 2019;46(5):312-8.
8. Lassmann H. The changing concepts in the neuropathology of acquired demyelinating central nervous system disorders. *Curr Opin Neurol.* junio de 2019;32(3):313-9.
9. Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol.* mayo de 2019;266(5):1280-6.

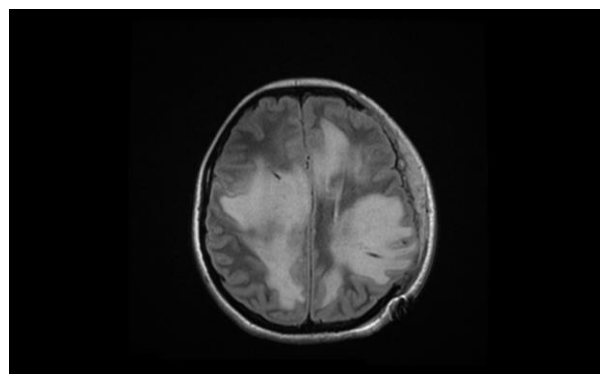
10. Rosenthal JF, Hoffman BM, Tyor WR. CNS inflammatory demyelinating disorders: MS, NMOSD and MOG antibody associated disease. *J Investig Med.* febrero de 2020;68(2):321-30.
11. Cobo-Calvo A, Vukusic S, Marignier R. Clinical spectrum of central nervous system myelin oligodendrocyte glycoprotein autoimmunity in adults. *Curr Opin Neurol.* junio de 2019;32(3):459-66.
12. Juryńczyk M, Jacob A, Fujihara K, Palace J. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations. *Pract Neurol.* junio de 2019;19(3):187-95.
13. Koksel Y, McKinney AM. Potentially Reversible and Recognizable Acute Encephalopathic Syndromes: Disease Categorization and MRI Appearances. *AJNR Am J Neuroradiol.* agosto de 2020;41(8):1328-38.
14. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Emergency Evaluation and Management of Encephalitis and Myelitis in Adults. *Semin Neurol.* febrero de 2019;39(1):82-101.
15. Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derío C, Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derío C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. *Revista médica de Chile.* marzo de 2018;146(3):351-61.
16. Kumar R. Understanding and managing acute encephalitis. *F1000Res.* 2020;9.
17. Santoro JD, Chitnis T. Diagnostic Considerations in Acute Disseminated Encephalomyelitis and the Interface with MOG Antibody. *Neuropediatrics.* octubre de 2019;50(5):273-9.
18. Goodfellow JA, Mackay GA. Autoimmune encephalitis. *J R Coll Physicians Edinb.* diciembre de 2019;49(4):287-94.
19. Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, Tenenbaum S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology.* 30 de agosto de 2016;87(9 Suppl 2):S38-45.
20. Sarbu N, Shih RY, Jones RV, Horkayne-Szakaly I, Oleaga L, Smirniotopoulos JG. White Matter Diseases with Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics.* octubre de 2016;36(5):1426-47.
21. Salama S, Khan M, Pardo S, Izbudak I, Levy M. MOG antibody-associated encephalomyelitis/encephalitis. *Mult Scler.* octubre de 2019;25(11):1427-33.
22. de Mol CL, Wong Y, van Pelt ED, Wokke B, Siepmann T, Neuteboom RF, et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Mult Scler.* junio de 2020;26(7):806-14.
23. Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol.* mayo de 2019;266(5):1280-6.

## 10. ANEXOS

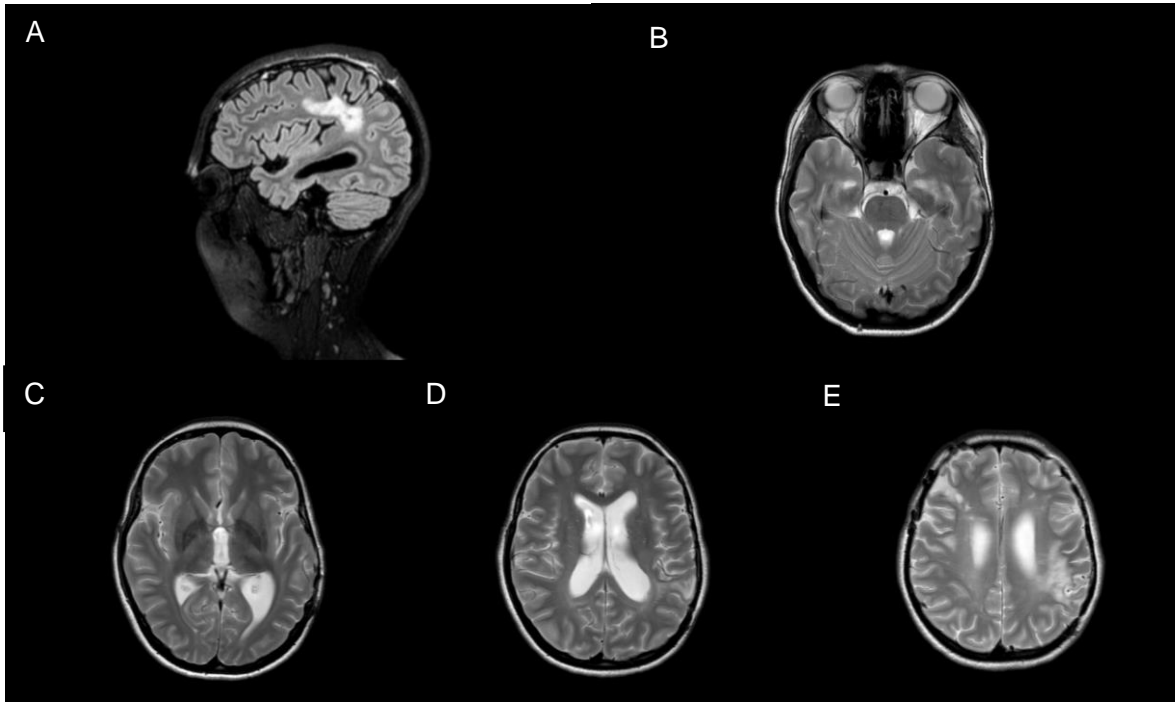
**Figura 1.** Imágenes de RM en secuencia sagital T2 FLAIR (A y B) y secuencia axial T2 (C y D) al ingreso. Se observa afectación de la sustancia blanca yuxtacortical de ambos hemisferios, lesiones hiperintensas en el cuerpo calloso y otra lesión en la hemiprotuberancia izquierda.



**Figura 2.** Imagen de RM en secuencia axial T2 FLAIR tras craniectomía descompresiva. Se observan las lesiones inflamatorias en parénquima cerebral y hematoma subdural postquirúrgico en región parietal izquierda.



**Figura 3.** Imágenes de RM en secuencia sagital T2 FLAIR (A) y secuencia axial T2 (B, C, D y E) de control al año. Se observan lesiones de aspecto residual, sin datos de actividad.

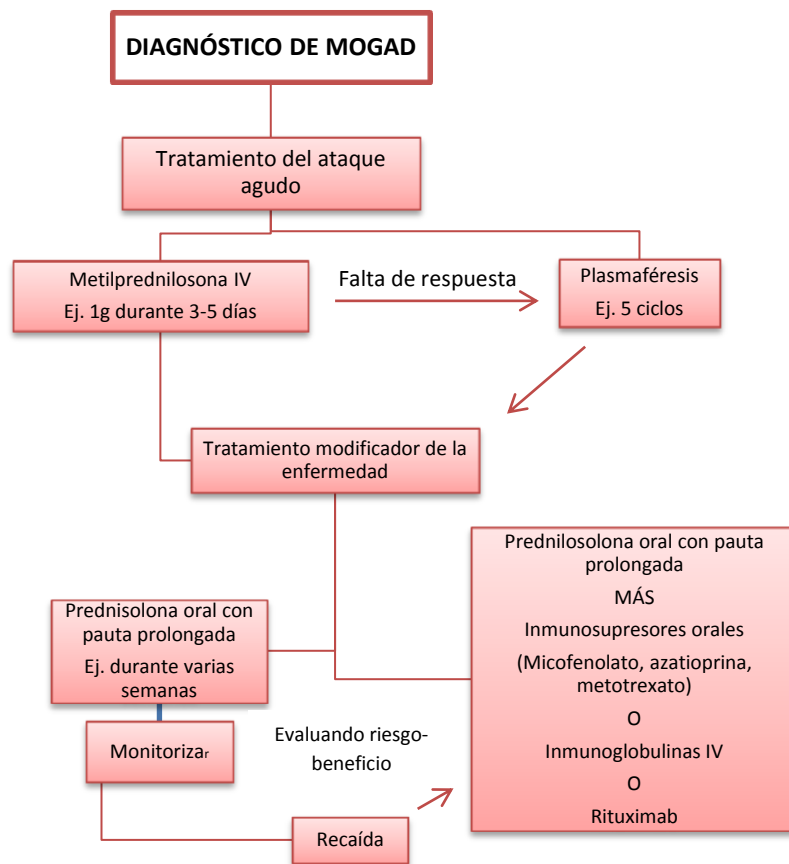


**Tabla 1:** Características demográficas, clínicas, de RM y de LCR en la MOGAD, NMOSD y EM.

	<u>MODAD</u>	<u>NMOSD</u>	<u>EM</u>
<b>Edad de inicio</b>	De principios a mediados de los 30 años	Alrededor de los 40 años	Alrededor de los 30 años
<b>Sexo</b>	Ligero predominio en mujeres	NMOSD AQP4-: distribución equitativa NMOSD AQP4+: más común en mujeres	Más común en mujeres
<b>Fenotipo clínico</b>	NO al inicio (mejores resultados del campo visual que NMO); otras presentaciones incluyen mielitis transversa, ADEM y eventos similares a ADEM	NO, generalmente más severo con recuperación limitada; náuseas intratables con hipo o vómitos	ON, generalmente con buena recuperación; otros sistemas neurológicos involucrados
<b>Curso de la enfermedad</b>	Monofásico o recidivante	Reincidente	Recurrente o progresivo
<b>Tipo de recaídas</b>	Comúnmente NO (más que en NMO)	NO, LETM	Cualquiera, con genotipo de recaída predicho por fenotipos de recaída previos
<b>RM cerebral</b>	Anormal en 45-77%: lesiones hiperintensas T2 esponjosas; pocas lesiones; lesiones bilaterales al inicio; dedos de Dawson y lesiones en forma de U o S poco frecuentes; lesiones talámicas y pontinas más comunes en comparación con NMO; lesiones inflamatorias más edematosas y extensas en el nervio óptico, respetando quiasma y tractos óptico; en niños, lesiones del pedúnculo cerebeloso.	Anormal en 60%; lesiones hiperintensas T2 alrededor del tercer y cuarto ventrículo y acueducto de Silvio; lesiones en área postrema	Siempre anormal; presencia de dedos de Dawson, lesiones subcorticales en forma de S o fibras en U.
<b>RM espinal</b>	Anormal en 50% de los casos; lesiones comúnmente cortas; en niños, LETM más común	LETM (≥3 segmentos vertebrales).	Lesiones más comúnmente cortas
<b>LCR</b>	-OCB inusuales (positivas en 13,2%) -Índice IgG elevado en una minoría -Proteínas totales elevadas en el 44% (45,3-176 MG/dL) -Pleocitosis en >75% (>50cél/mm <sup>3</sup> ), predominando linfocitos, monocitos y neutrófilos	-OBC típicamente ausentes (positivas en 15-30% de forma transitoria) -Índice IgG normalmente elevado -Proteínas totales elevadas en 25-30% (100-500 mg/dL) -Pleocitosis en 30-80% de pacientes (>50 cél/mm <sup>3</sup> ), predominando neutrófilos, con presencia de eosinófilos	-OCB positivas en 85-90%. - Índice IgG elevados >0,7 en aprox. 70% de los pacientes -Proteínas totales en rango normal o >40 mg/dL en el 15% -Pleocitosis en el 30% de >5cel/mm <sup>3</sup> ), predominando linfocitos.
<b>Neuropatología</b>	Oligodendrocitopatía	Astrocitopatía	Desmielinización, daño axonal y astrogliosis



**Figura 4:** Adaptación de algoritmo de manejo terapéutico propuesto para enfermedad por anticuerpos anti-MOG(6).



# ENFERMEDAD POR ANTICUERPOS ANTI-MOG: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

*Autora: Paula Manchado Bombín. Tutora: Dra. Nieves Téllez Lara  
Servicio de Neurología – Hospital Clínico Universitario de Valladolid*

## INTRODUCCIÓN

La **enfermedad por anticuerpos anti-MOG (MOGAD)** es un trastorno poco común mediado por anticuerpos contra la glicoproteína oligodendrocitaria de mielina (MOG), que constituye una nueva entidad dentro del espectro de enfermedades inflamatorias desmielinizantes. Afecta predominantemente al nervio óptico y médula espinal, abarcando una amplia variedad de fenotipos entre los que se incluyen la neuritis óptica, la mielitis transversa y la encefalomiélitis diseminada aguda (ADEM), entre otros.

La presencia de **características clínicas y paraclínicas específicas** de esta entidad son de gran ayuda en el diagnóstico temprano, confirmado con la detección de anticuerpos anti-MOG en un ensayo basado en células, y permite instaurar un tratamiento adecuado lo antes posible con implicación pronóstica.

No obstante, la **estrecha relación con otros trastornos desmielinizantes adquiridos** como la esclerosis múltiple (EM) o la neuromielitis óptica (NMO) hacen que el diagnóstico correcto al inicio siga siendo un desafío, requiriéndose para el mismo un alto grado de sospecha clínica.

## OBJETIVOS

Describir un caso de enfermedad por anticuerpos anti-MOG (MOGAD) en paciente joven y realizar una discusión del mismo, así como una revisión de la literatura de ésta entidad a partir de la bibliografía publicada durante los últimos cinco años.

## METODOLOGÍA

Se recogieron los datos de la **historia clínica de un caso real** de MOGAD que ingresó en el año 2018 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV). Se realizó una **búsqueda bibliográfica avanzada** en PubMed, estableciéndose como filtros: tipo de estudio revisión, publicados en los últimos cinco años e idioma en inglés o español. Se introdujeron los términos: "Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein", "Autoimmune encephalitis" y "Acquired demyelinating disorder", seleccionándose un total de 23 artículos, entre los que se incluyeron artículos extraídos de la bibliografía de revisiones publicadas previamente.

## CONCLUSIONES

- El caso reportado se corresponde con un **caso típico** de enfermedad por anticuerpos anti-MOG transitorios, con fenotipo de presentación de ADEM y buena respuesta al tratamiento, con recuperación completa tras el episodio agudo.
- Es un claro ejemplo del **reto diagnóstico** que supone, con características solapadas a las de otras entidades de carácter inflamatorio que afectan al SNC, con las que se debe realizar el diagnóstico diferencial.
- Conocer y entender las distintas formas de presentación** nos permite dirigir los estudios hacia un correcto, para realizar una estratificación de la enfermedad, evaluación pronóstica, decisiones de tratamiento y asesoramiento del paciente lo antes posible.

## PRESENTACIÓN DEL CASO Y DISCUSIÓN

Una mujer sana de 20 años, con antecedente de otitis media aguda un mes antes, ingresó en el hospital por **disminución del nivel de conciencia, alteración del lenguaje, alteración de la conducta, con agresividad y febrícula de 37,8°C.**

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- **Análítica:** linfopenia aislada, PCR elevada.
- **Tóxicos en orina:** negativo.
- **Frotis sanguíneo, Rx tórax, ECG:** sin hallazgos patológicos.
- **EEG:** cuadro epileptiforme
- **TC cerebral:** buena diferenciación sustancia gris-sustancia blanca, sin signos de sangrado ni lesiones ocupantes de espacio.
- **PL:** pleocitosis de predominio mononuclear con discreta proteinorraquia y glucosa normal.

↳ Sospecha encefalitis viral: **Aciclovir IV**

- **RM cerebral:** lesiones de aspecto inflamatorio multifocales en sustancia blanca juxtacortical, cuerpo calloso y troncoencéfalo.

↳ Sospecha encefalomiélitis diseminada aguda (ADEM): **Metilprednisolona IV a altas dosis**

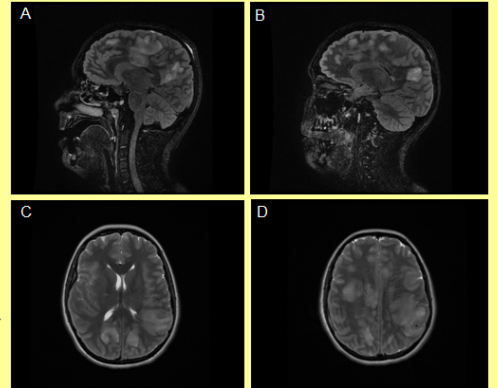


Figura 1: Imágenes de RM en secuencia sagital T2 FLAIR (A y B) y secuencia axial T2 (C y D) al ingreso.

### DIAGNÓSTICO:

PRINCIPALES CAUSAS DE ENCEFALOPATÍA AGUDA	SE DESCARTA POR...
Metabólica (hipoglucemia, hipoxia, distorción renal o hepática)	Ausencia de otros valores anómalos en analítica.
Tóxica	Resultado negativo para tóxicos en orina.
Hematológica	Frotis sanguíneo y recuento leucocitario normal.
Vascular	Arteriografía cerebral con RM con permeabilidad del sistema venoso. Ausencia en TC craneal de hemorragia.
Tumoral	Ausencia en TC craneal de lesión ocupante de espacio.
Infecciosa	Resultado negativo de estudio microbiológico en LCR y sangre.
Psiquiátrica	Presencia de lesiones hipercaptantes en RM cerebral.
NMO	
Otras encefalitis autoinmunes mediadas por Ac onconeuronales y antineuronales	Anticuerpos anti-AQP4, anti R-NMDA, anti GABA, anti R-AMPA, anti LGI-1 negativos en LCR y suero.

↳ Estudio inmunológico → **Anticuerpos anti-MOG positivos en suero! (detectados por CBA)** → **DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO: ADEM MEDIADA POR ANTICUERPOS ANTI-MOG**

↳ Bandas oligoclonales negativas en LCR (no EM)

### TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN:

A pesar del tratamiento, empeoró con elevación de la PIC y edema cerebral severo, precisando hemicraniectomía frontoparietal izquierda y una dosis única de **Rituximab IV**, evolucionando favorablemente.

**AL ALTA:** sin focalidad neurológica y RM cerebral con lesiones de aspecto residual, sin datos de actividad.

**SEGUIMIENTO 6 MESES:** RM cerebrales de control sin lesiones nuevas y anticuerpos anti-MOG negativos.

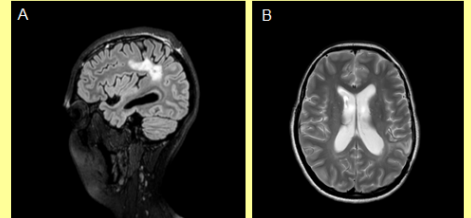


Figura 2: Imágenes de RM en secuencia sagital T2 FLAIR (A) y secuencia axial T2 (B) de control al año.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ambrosius W, Michalak S, Kozubski W, Kalinowska A. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease: Current Insights into the Disease Pathophysiology, Diagnosis and Management. Int J Mol Sci. 24 de diciembre de 2020;22(1).
2. Ricaurte-Fajardo A, Zarco LA. [Clinical presentation of the spectrum of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease]. Rev Neurol. 1 de octubre de 2020;71(7):257-69.