

Título propio:



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid

[2.^a EDICIÓN]



T Í T U L O D E E X P E R T O
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
EN LAS **ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES**

Módulo 2

Otras enfermedades desmielinizantes

Lección 7

Enfermedades por anticuerpos antiglicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos

Dra. Yolanda Aladro Benito, Dra. Belén Pilo de la Fuente

Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Getafe
Universidad Europea de Madrid



1. Introducción

El espectro de los síndromes asociados a anticuerpos dirigidos a la glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (*myelin-oligodendrocyte glycoprotein* –MOG–) incluye un grupo de síndromes autoinmunes desmielinizantes de reciente delimitación y conocimiento, en creciente expansión en la actualidad. Afecta tanto a niños como a adultos. En niños menores de 18 años los anticuerpos anti-MOG se detectan en un 40% de los síndromes desmielinizantes, mientras que en el adulto explican el 1,2-6,5%⁽¹⁾. Aunque su fenotipo clínico se solapa con la esclerosis múltiple (EM) y las enfermedades del espectro de la neuromielitis óptica (*neuromyelitis optic spectrum disorders* –NMOSD–) asociada a antiaquaporina-4 (AQP4), algunas características clínicas, neuropatológicas y paraclínicas separan claramente estas entidades. Muchos aspectos clínicos, del papel patogénico de los anticuerpos anti-MOG y del tratamiento son aún poco conocidos. En esta lección expondremos la situación actual de las enfermedades asociadas a anticuerpos anti-MOG (*myelin-oligodendrocyte glycoprotein associated disorders* –MOGAD–).

2. Etiopatogenia

La MOG es un componente menor de la mielina del sistema nervioso central (SNC), constituye el 0,05% y, junto con la proteína proteolípídica, la proteína básica de la mielina y la glicoproteína asociada a la mielina, es un componente esencial de la membrana del oligodendrocito (**Figura 1**), con un papel fundamental en la formación y el mantenimiento de la mielina del SNC. La MOG se expresa en la capa más superficial de la vaina de mielina. Es una proteína transmembrana de la superfamilia de las inmunoglobulinas, con un dominio extracelular que la hace muy accesible a anticuerpos y células del sistema inmune⁽²⁾. Su papel en la interacción con el sistema inmune y en la patogenia de los trastornos desmielinizantes se sustenta también por la localización del gen que codifica para esta proteína en el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), en estrecha relación con la superfamilia de proteínas que se expresan en las células presentadoras de antígenos. Si bien, no se conoce asociación entre las MOGAD y genes del HLA en la población caucasiana, solo en una población pediátrica china con MOGAD se ha descrito asociación significativa con el haplotipo HLA-DQB*05:02-DRB1*16:02⁽³⁾.

Aproximadamente, un 40% de los pacientes pediátricos con encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD) presentan síntomas víricos inespecíficos. Se han descrito casos de EMAD asociada a neuritis óptica (NO) tras infección por el virus del herpes simple-1 y de NO tras rubeola y SARS-CoV-2. La inducción por infección viral en el adulto es más rara. Pese a estos pródromos, la hipótesis del mimetismo molecular estructural entre la MOG y las partículas virales permanece sin validar en el humano⁽³⁾.

Los anticuerpos anti-MOG han sido caracterizados recientemente en pacientes pediátricos y adultos con MOGAD⁽⁴⁾. En su mayoría son del isotipo IgG1, el cual muestra alta afinidad por el complemento y la fracción Fc de las inmunoglobulinas. En un 15% son anticuerpos de alta afinidad y más del 75% se dirigen a un epítopo del dominio extracelular de la MOG situado en la posición prolina 42. Los anticuerpos anti-MOG parecen contribuir en la desmielinización del SNC a través de citotoxicidad dependiente del complemento. Otro potencial mecanismo, al menos *in vitro*, es la desestabilización del citoesqueleto del oligodendrocito^(3,5). En la **Figura 2** se expone un modelo propuesto de la inmunopatogenia de esta entidad⁽¹⁾.

El papel patogénico de los anticuerpos anti-MOG se refuerza por distintos hallazgos^(3,5): a) capacidad de inducir EMAD en roedores (y recientemente en un macaco) por transferencia pasiva de anticuerpos anti-MOG de pacientes con MOGAD; b) desmielinización dependiente del complemento observada en estudios *in vitro*; c) presencia de depósitos de IgG anti-MOG y complemento en las lesiones cerebrales de EMAD; y d) la relación entre niveles altos y persistentes en suero con la gravedad y el riesgo de recurrencia^(4,6).

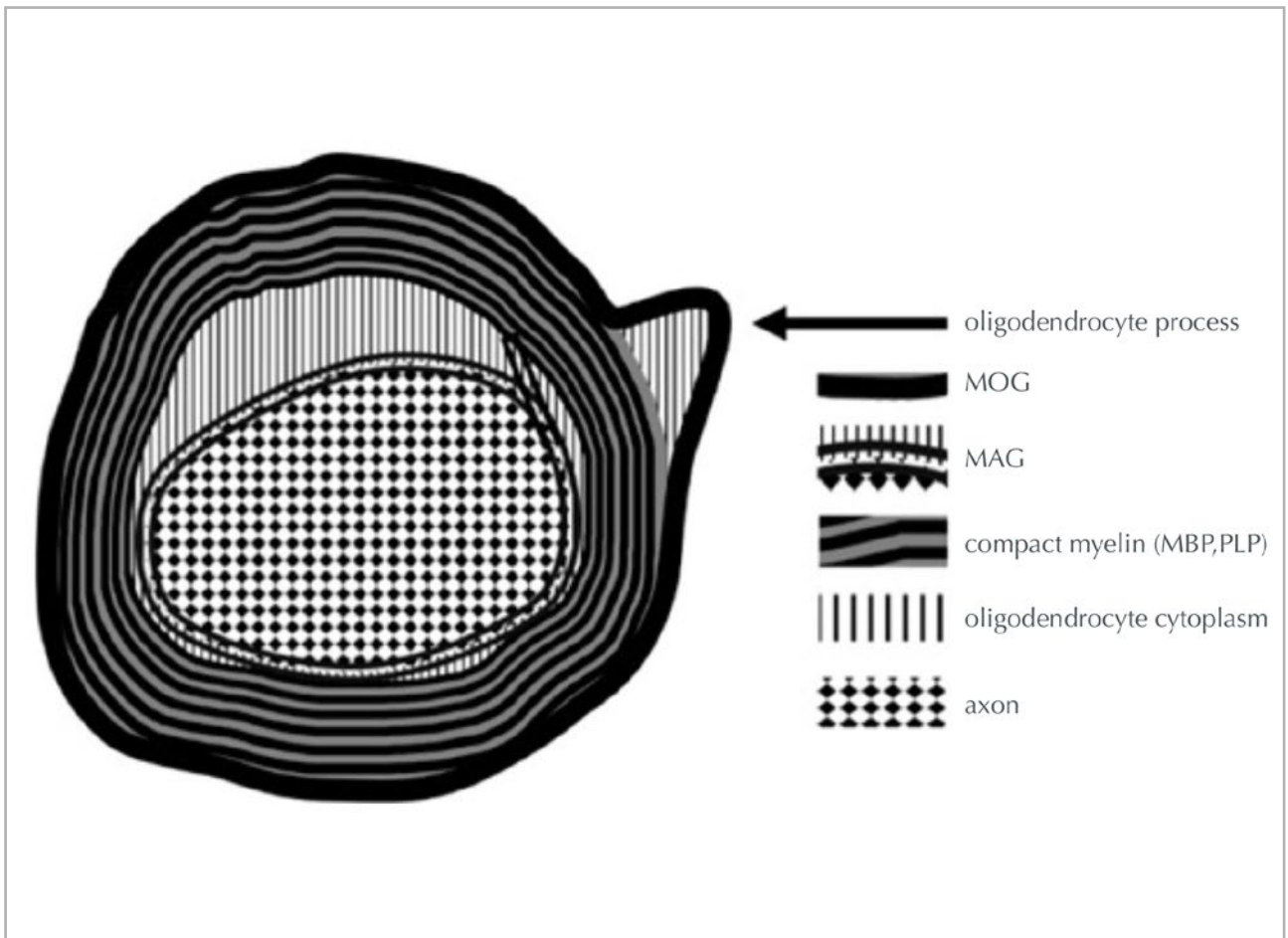


Figura 1. Localización de la glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (MOG) en la vaina de mielina con respecto al resto de las proteínas de la mielina del sistema nervioso central. Tomada de Ambrosius W, et al. Int J Mol Sci. 2020;22(1):100⁽²⁾.

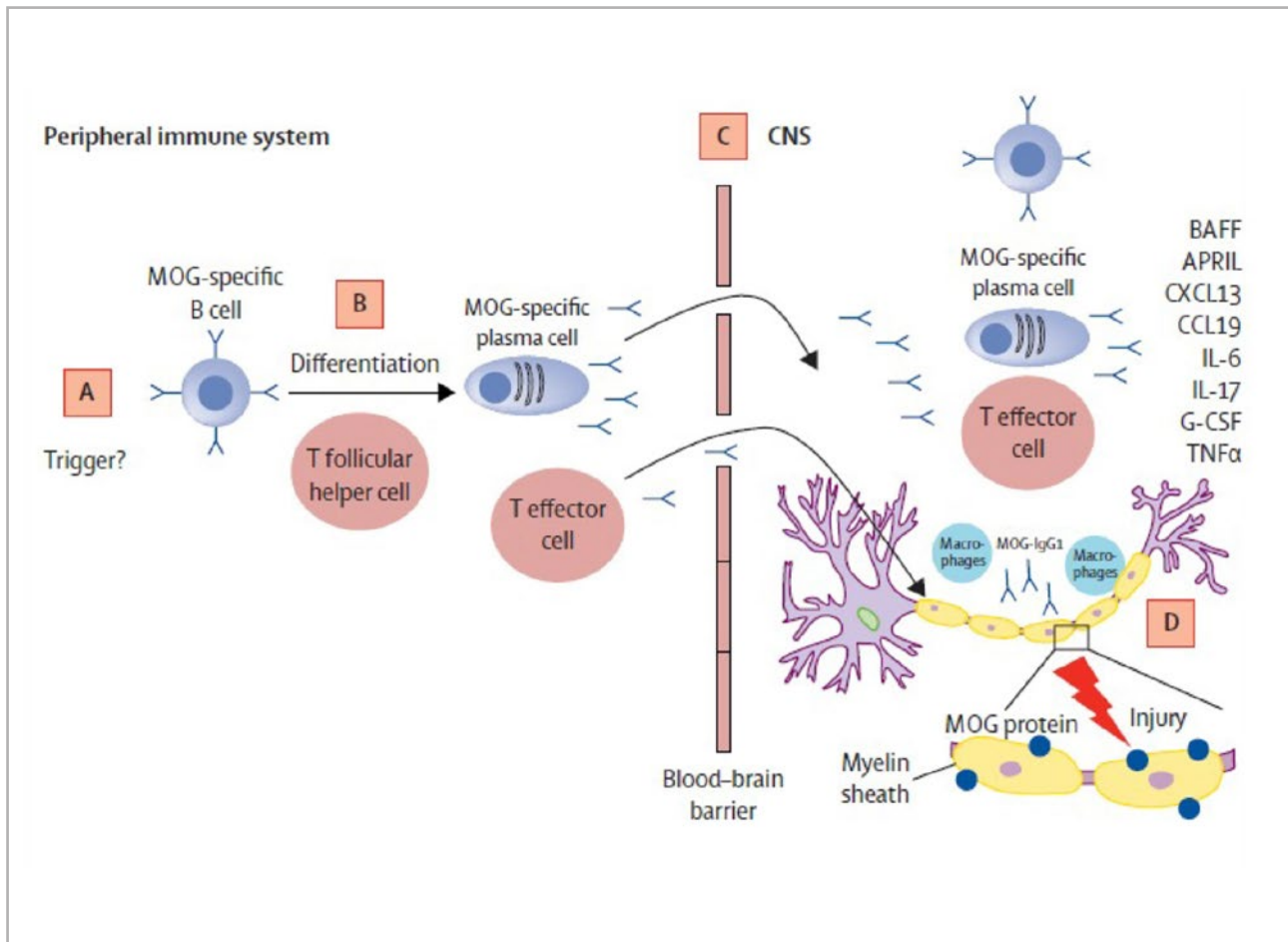


Figura 2. Modelo propuesto sobre la inmunopatología de las enfermedades asociadas a anticuerpos anti-MOG. Tomada de Marignier R, *et al.* Lancet Neurol. 2021;20:762-72⁽¹⁾.



3. Inmunopatología

Los hallazgos patológicos basados en 24 pacientes (2 casos de autopsias y 22 de biopsias) con una EMAD confirmada⁽⁷⁾ y otros 11 con diferentes patrones (EMAD, encefalitis cortical, leucoencefalopatía)⁽⁸⁾ muestran un patrón claramente distinto de la NMOSD asociada a anti-AQP4 y comparten algunas características con las lesiones de tipo II de la EM. Se describen extensas y múltiples lesiones desmielinizantes inflamatorias, perivenulares y confluentes, tanto de sustancia blanca (SB) como intracorticales, constituidas principalmente por macrófagos cargados de MOG y linfocitos T, predominantemente CD4+ (a diferencia del predominio CD8+ en las lesiones de EM), con relativa preservación del oligodendrocito (a diferencia de la oligodendropatía observada en las NMOSD) y escasos depósitos de complemento activado e inmunoglobulinas, mucho menos frecuentes que en las lesiones desmielinizantes asociadas a AQP4⁽⁹⁾.

4. Espectro clínico asociado a anticuerpos anti-MOG

Las manifestaciones clínicas son variadas, incluyendo la NO anterior (uni- o bilateral), la mielitis transversa (MT) (longitudinalmente extensa o no), la EMAD, la encefalitis de tronco y la encefalitis cortical con o sin crisis^(10,11). Estas manifestaciones varían en función de la edad de presentación (**Tabla 1**)⁽¹⁾, siendo la EMAD la más frecuente en los niños (especialmente en los menores de 10 años) y la NO la más frecuente en adultos⁽¹²⁾.

4.1. Encefalomielitis aguda diseminada

La EMAD en niños es la forma de presentación más frecuente. Tan solo aparece en un 5% de los adultos⁽¹⁾. Las manifestaciones clínicas incluyen déficits neurológicos multifocales, crisis epilépticas y encefalopatía. Las recaídas pueden producirse en forma de EMAD multifásica (EMADM), de NO (EMAD-NO) o de MT (EMAD-MT)⁽¹¹⁾. Hasta el 75% de los pacientes con EMAD y anticuerpos anti-MOG se seronegativizan en meses y tienen un curso monofásico⁽¹¹⁾. Los pacientes con persistencia de anticuerpos anti-MOG tienen un mayor riesgo de recaída, de deterioro cognitivo y de epilepsia post-EMAD⁽¹³⁾. Menos del 10% de los niños que recaen (típicamente niños de menos de 7 años) desarrollan un fenotipo de leucodistrofia, con lesiones extensas confluentes con marcado realce que evoluciona a atrofia cerebral significativa⁽¹⁾. Estos niños suelen presentar un mal pronóstico, con secuelas motoras y cognitivas⁽¹⁾.

4.2. Neuritis óptica

Casi el 80% de los pacientes desarrollan NO en algún momento de la enfermedad⁽¹⁾. La NO asociada a anticuerpos anti-MOG tiende a ser recurrente, bilateral y asocia papilitis con más frecuencia que otras causas de NO desmielinizante⁽¹²⁾. Puede también presentar hemorragia peripapilar⁽¹⁾. En torno al 50% de los pacientes desarrollan NO recurrente. Algunos casos son corticodependientes, presentando recurrencias que coinciden con el descenso de los esteroides, con un fenotipo de tipo neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica (*chronic relapsing inflammatory optic neuropathy* –CRION–).

	Niños		Adultos
	< 10 años	10-17 años	
Proporción hombres y mujeres	Similar	Similar	Discretamente más frecuente en mujeres
Presentación de inicio:			
• Neuritis óptica	20-30%	50-60%	50-70%
• Mielitis transversa	15-20%	15-20%	20-40%
• Encefalomielitis diseminada aguda	50-60%	20-30%	< 8%
• Encefalitis de tronco	< 10%	< 10%	< 10%
% pacientes con brote en 2 años	40%		40-44%
Tasa anualizada de brotes, media (DE)	0,17 (0,31)	0,28 (0,38)	0,35 (0,58)

DE: desviación estándar. Adaptada de Marignier et al.⁽¹⁾

Tabla 1. Diferencias demográficas y clínicas de las enfermedades asociadas a anticuerpos anti-MOG en función de la edad.

Aproximadamente, el 50% de los pacientes tienen afectación bilateral simultánea o bilateral no simultánea con NO clínicamente unilateral asociada a atrofia subclínica en el ojo no afectado. Hasta un 86% presentan edema de papila, por lo que si la afectación es bilateral y simultánea se puede plantear el diagnóstico diferencial con la hipertensión intracraneal. Finalmente, la NO de las MOGAD produce pérdida severa de la agudeza visual (AV) con una mediana de “cuenta dedos” en el nadir, con frecuente recuperación funcional posterior y tan solo un 5-14% de los pacientes quedan con una AV final inferior o igual a 20/200⁽¹²⁾.

4.3. Mielitis transversa

La MT es la segunda manifestación más frecuente en adultos e incluye el 20% de los brotes relacionados con las MOGAD, aunque es menos frecuente en niños⁽¹¹⁾. Un 50% de los pacientes presentan MT a lo largo de la enfermedad⁽¹⁾, siendo la MT longitudinalmente extensa (MTLE) un hallazgo característico en estos pacientes. Suele cursar con déficits sensitivos o motores, afectación de los esfínteres vesical y rectal, disfunción eréctil y dolor neuropático⁽¹¹⁾. Cerca del 38% presentan una MT “corta” con afectación de menos de 3 cuerpos vertebrales⁽¹¹⁾. Hasta un 10% de los pacientes desarrollan simultáneamente NO y MT. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con la neuromielitis óptica (NMO) por anticuerpos anti-AQP4⁽¹¹⁾. La afectación del cono medular es más frecuente que en la EM y que en las NMOSD⁽¹⁾.

4.4. Encefalitis de tronco

Aproximadamente, un 34% de los pacientes con MOGAD presentan lesiones en el tronco o del cerebelo, aunque solo el 63% de ellos tienen síntomas⁽¹⁴⁾. Es infrecuente su presentación aislada como sucede en la EM, generalmente aparece en el contexto de otras manifestaciones (MT, NO, EMAD)⁽¹⁴⁾. Un 20% de los pacientes pueden tener lesiones difusas del bulbo, la protuberancia o el mesencéfalo. Suele cursar con ataxia, diplopía por paresia de III, IV, VI, seguida de paresia del VII par y de vértigo. Puede asociar náuseas y vómitos incoercibles por afectación del área postrema, aunque es más infrecuente que en la NMO por anticuerpos anti-AQP4. El 67% de los pacientes se recuperan (a diferencia de la NMO por AQP4, en la que se recupera un 27%)⁽¹⁾.

4.5. Encefalitis cortical sin/con crisis

Hasta un 20% de los pacientes con anticuerpos anti-MOG pueden presentar encefalopatía (síntomas neuropsiquiátricos, alteraciones de la conducta, alteraciones del habla o de la memoria) sin o con crisis⁽¹¹⁾.

5. Pruebas complementarias (Tabla 2)⁽¹²⁾

5.1. Líquido cefalorraquídeo (LCR)

En torno al 10-15% de las MOGAD en niños y adultos presentan bandas oligoclonales (BOC) en el LCR, reflejando la ausencia de síntesis intratecal de anticuerpos anti-MOG. De estar presentes, suelen ser transitorias y restringidas a la fase aguda. Tampoco se observan diferencias significativas en otros parámetros del LCR entre niños y adultos. Algo más del 50% muestran leve pleocitosis de predominio mononuclear (mediana: 30-40 células/ μ L) y leve hiperproteíorraquia, alteraciones más frecuentes y de mayor grado durante los brotes y en los síndromes cerebrales y medulares^(13,15).

5.2. Determinación de anticuerpos anti-MOG

Algunos estudios multicéntricos evalúan la reproducibilidad, sensibilidad y especificidad de las distintas técnicas empleadas en la detección en suero de anticuerpos anti-MOG^(4,16). Las técnicas celulares, preferiblemente con células vivas a fijadas en formaldehído, son más sensibles, específicas y reproducibles. Muestran una excelente concordancia (96%) para casos positivos y negativos, pero baja para los casos *borderline*. La sensibilidad y la especificidad, solo evaluadas en investigación, se sitúan entre el 90-94% y el 95-97%, respectivamente.

El método empleado es muy importante, la sensibilidad es menor si se utiliza MOG expresado en células fijadas en formaldehído, probablemente porque se altera la estructura nativa de la MOG, disminuyendo su reconocimiento por los anticuerpos⁽⁴⁾. La especificidad aumenta si se emplean anticuerpos secundarios específicos de IgG1⁽¹⁾. Las técnicas basadas en células que retienen la proteína MOG humana en su estructura terciaria plegada son las recomendadas para la detección de anticuerpos anti-MOG en la práctica clínica. El ELISA y el Western blot son menos específicos con mayor tasa de falsos positivos por detección de anti-MOG en individuos sanos y en una amplia variedad de presentaciones clínicas, entre ellas la EM^(16,17).

Se recomienda utilizar suero en lugar de LCR, dado que los IgG anti-MOG son de síntesis periférica principalmente. Las muestras deben ser enviadas a 4 °C o en hielo seco si no llegan al laboratorio en 1-2 días. La concentración de anticuerpos anti-MOG y la sensibilidad de los test dependen de la actividad de la enfermedad (mayor en los brotes) y del tratamiento

(menor si hay tratamiento inmunosupresor como corticoides, plasmaféresis, inmunoglobulinas y depletores de células B). Se deben realizar durante la fase aguda o tras 1 a 3 meses del tratamiento inmunosupresor⁽¹⁷⁾.

Aunque se ha descrito relación entre la desaparición de los anticuerpos anti-MOG tras un brote inicial y la enfermedad monofásica, los datos son insuficientes a largo plazo para establecer recomendaciones terapéuticas firmes. Se ha descrito seroconversión transitoria relacionada con corticoides, plasmaféresis u otro tratamiento inmunosupresor (o espontánea) en pacientes con enfermedad recurrente. Estas observaciones, junto con la variabilidad en la concentración de anti-MOG y en la sensibilidad de los test dependiendo de los factores antes referidos, hace imprescindible la monitorización del seroestatus del paciente a más largo plazo antes de hacer un diagnóstico de enfermedad monofásica⁽¹⁷⁾.

Características	MOGAD	NMOSD-anti-AQP4	EM
Edad de inicio	Infancia-30 años	Alrededor 40 años	Alrededor 30 años
Sexo	Proporción similar hombres-mujeres	Seronegativos: similar Seropositivos: más frec. mujeres	Más frec. mujeres
Fenotipo clínico	Neuritis óptica - Frec. bilateral y recurrente - Pérdida AV severa brote - Corticodependiente - Bajo riesgo ceguera (AV < 20/200) - Muy alto riesgo recidiva Mielitis grave EMAD Afectación de tronco	Neuritis óptica - Frec. bilateral - Pérdida AV severa en brote - No corticodependiente - Alto riesgo ceguera (AV < 20/200) - Muy alto riesgo recidiva Mielitis grave Vómitos, hipo incoercibles	Neuritis óptica - Frec. unilateral - Pérdida AV moderada en brote - No corticodependiente - Bajo riesgo ceguera (AV < 20/200) - Alto riesgo recidiva Mielitis leve-moderada Otros síntomas neurológicos asociados
Curso enfermedad	Monofásico o en brotes	En brotes	En brotes o progresivo
RM cerebral	70% niños, 30% adultos: - EMAD: extensas, difusas, asimétricas, no delimitadas, bilaterales - No lesiones EM - Más frec. lesiones talámicas, pontinas y cerebelosas	- Alterada en 60% - Lesiones periependimarias 3.ª y 4.ª ventrículos y acueducto de Silvio - Lesiones área postrema	- Siempre alterada - Lesiones dedos de Dawson, bien delimitadas, ovoideas, pequeñas - Lesiones yuxtacorticales y en fibras en U
RM orbitaria	- Afectación extensa nervio óptico anterior, frec. bilateral y papilitis - Frec. captación perineural y grasa orbitaria - Rara afectación quiasma	- Afectación extensa nervio óptico posterior - Rara captación perineural - Frec. afectación quiasma	- Afectación nervio óptico corta, retrobulbar - Rara captación perineural - Rara afectación quiasma
RM medular MTLE Lesiones cortas Restringida SG (en H) Localización/número Afectación cono	Frecuente Frecuentes Frecuente Central/Múltiples Frecuente	Muy frecuente Infrecuentes Infrecuente Central/Más frec. 1 lesión Infrecuente	Rara Muy frecuentes Rara Cordones lat./múltiples Infrecuente
LCR	Pleocitosis leve BOC 10-15%, frec. transitorias	Frec. ≥ 50 leucos/mm ³ Proteína ácida fibrilar glial durante brotes BOC en 10-25%	Frec. ≤ 50 leucos/mm ³ BOC en 95% pacientes

Adaptada de Wynford-Thomas *et al.* y de Tajfirouz *et al.*⁽¹²⁾.

AV: agudeza visual; BOC: bandas oligoclonales; EMAD: encefalomielitis aguda diseminada; LCR: líquido cefalorraquídeo; MTLE: mielitis transversa longitudinalmente extensa; SG: sustancia gris

Tabla 2. Características clínicas y en las pruebas complementarias de enfermedades asociadas a anticuerpos anti-MOG, anticuerpos anti-AQP4 y esclerosis múltiple (EM)

5.3. Resonancia magnética (RM)

5.3.1. Resonancia magnética cerebral

Los hallazgos en la RM cerebral en las MOGAD dependen de la edad. En torno a un 70% de los niños con MOGAD tiene alteraciones en la RM cerebral. El patrón más frecuente (40-50%) es la EMAD, caracterizada por lesiones cerebrales grandes (más de 2 cm de diámetro), bilaterales y asimétricas, supratentoriales en la SB y en la sustancia gris (SG) profunda y subcorticales. Son hiperintensas en T2, mal delimitadas, pueden mostrar captación de gadolinio (Gd) y generalmente presentan una completa resolución en los meses siguientes (**Figura 3 A, C y D**). Lesiones mal delimitadas y difusas en el tronco y el cerebelo pueden estar presentes, de forma aislada o acompañando a otras lesiones de EMAD (**Figura 3 E, F, G y H**)⁽¹¹⁾. Otros fenotipos clínicos y radiológicos recientemente descritos y más infrecuentes son la leucodistrofia (lesiones extensas confluentes y simétricas de la SB profunda)^(11,14) y la encefalitis autoinmune con afectación cortical uni- o bilateral y de la SG profunda (**Figura 3B**).

En los adultos⁽¹⁸⁾, la RM cerebral es normal en dos tercios de los pacientes o muestra lesiones inespecíficas subcorticales asintomáticas. Algunos pacientes presentan lesiones infratentoriales, con predilección por el tronco y el cerebelo, generalmente extensas y difusas, hiperintensas en T2 y con captación irregular de Gd, que pueden ser asintomáticas (**Figura 3 E, F, G y H**), generalmente en combinación con NO o MT, rara vez aisladas (sobre un 5%)^(11,14). Es infrecuente el patrón de EMAD y encefalitis cortical con lesiones como las descritas en los niños.

Es excepcional la presencia de lesiones características de EM (ovoideas, periventriculares, en las fibras en U, etc.) o de localizaciones específicas de las NMOSD.

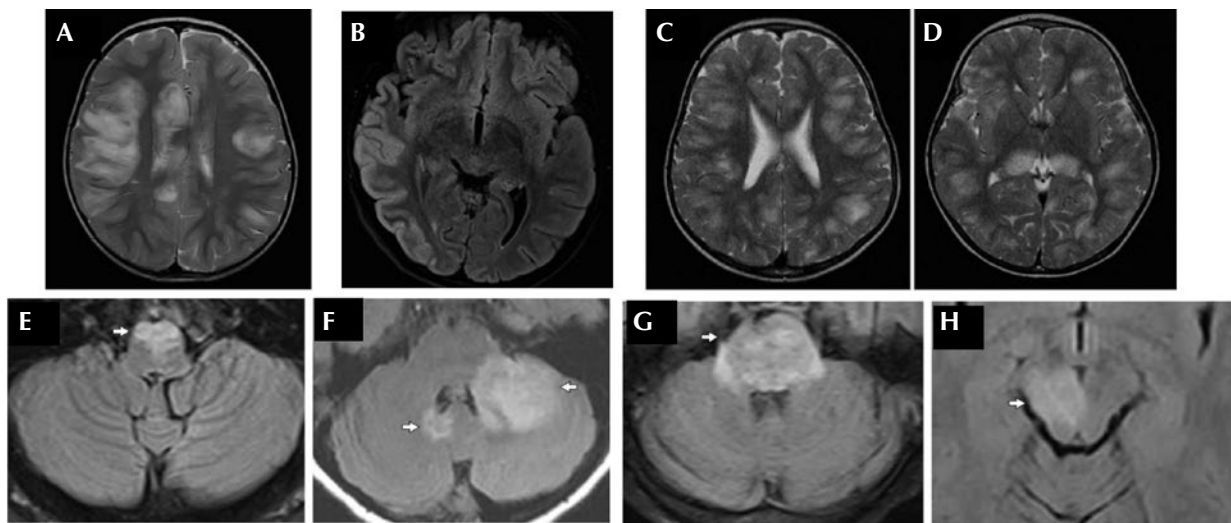


Figura 3. Lesiones cerebrales en pacientes con encefalomielitis y encefalitis de tronco asociada a anticuerpos anti-MOG: A: lesiones de encefalomielitis aguda diseminada (EMAD) en un niño de 4 años; B: encefalitis cortical en un niño de 14 años; C y D: EMAD en un niño de 3 años. Tomadas de Bauman M, *et al.* *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;19:14. E, F, G, H: lesiones difusas y extensas de tronco en 3 paciente adultos con enfermedades asociadas a anticuerpos anti-MOG (MOGAD) (E, F, H) y un niño (G). Tomada de Banks *et al.* *JNNP.* 2021;92:384⁽¹⁴⁾.

5.3.2. Resonancia magnética de órbita

Los hallazgos en la RM de la NO asociada a anticuerpos anti-MOG son generalmente bastante reproducibles y mejor visualizados en una RM realizada con protocolo adecuado para el estudio de órbita (multiplanar, secuencias T1 y T2 con supresión y saturación grasa, T1 poscontraste). Consisten en lesiones hiperintensas en T2, extensas, que afectan predominantemente al segmento anterior e intraorbitario con respeto en general del quiasma y del área retroquiasmática, a diferencia de la afectación de las NMOSD. Es frecuente la presencia de edema e inflamación del nervio y la captación de Gd de la vaina del nervio y de la grasa orbitaria que le rodea, dato distintivo de la EM y las NMOSD. La afectación radiológica es bilateral en un alto porcentaje de los pacientes (25-80%)^(11,18) (**Figura 4**).

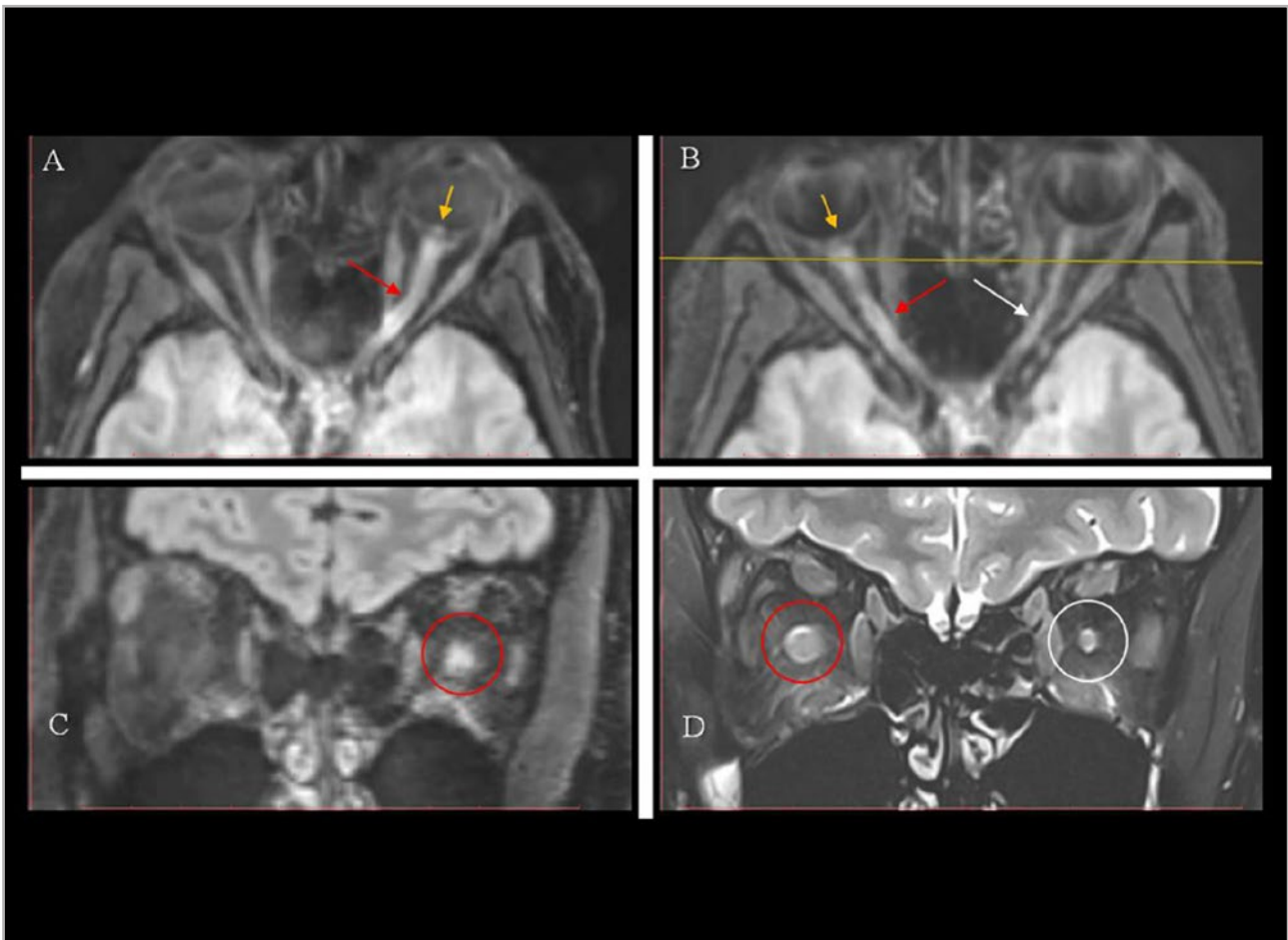


Figura 4. Neuritis óptica izquierda, extensa y anterior en cortes axiales y coroneles (A y C). Neuritis óptica derecha 18 meses después (B y D). Imágenes tomadas de Denève M, *et al.* J Neuroradiol. 2019;46:312⁽¹⁸⁾.

5.3.3. Resonancia magnética de médula

En la médula espinal el patrón más característico es el de una MLE (en torno al 70%). Consiste en una lesión hiperintensa en T2, de más de 3 cuerpos vertebrales y más del 50% en un corte transversal (**Figura 5A**), indistinguible de las lesiones de las NMOSD. Hallazgos distintivos de las mielitis por anti-MOG son la localización en el cono medular (más infrecuente en la EM y rara en las NMOSD) y la presencia de una lesión hiperintensa-T2, lineal y central en los cortes sagitales, que dibuja la sustancia gris en los cortes transversales en forma de H (**Figura 5 B y C**). Las lesiones medulares cortas son más frecuentes que en las NMOSD. La captación de contraste en la fase aguda suele ser heterogénea y mal delimitada, y puede asociar realce meníngeo y nodular^(11,18,19).

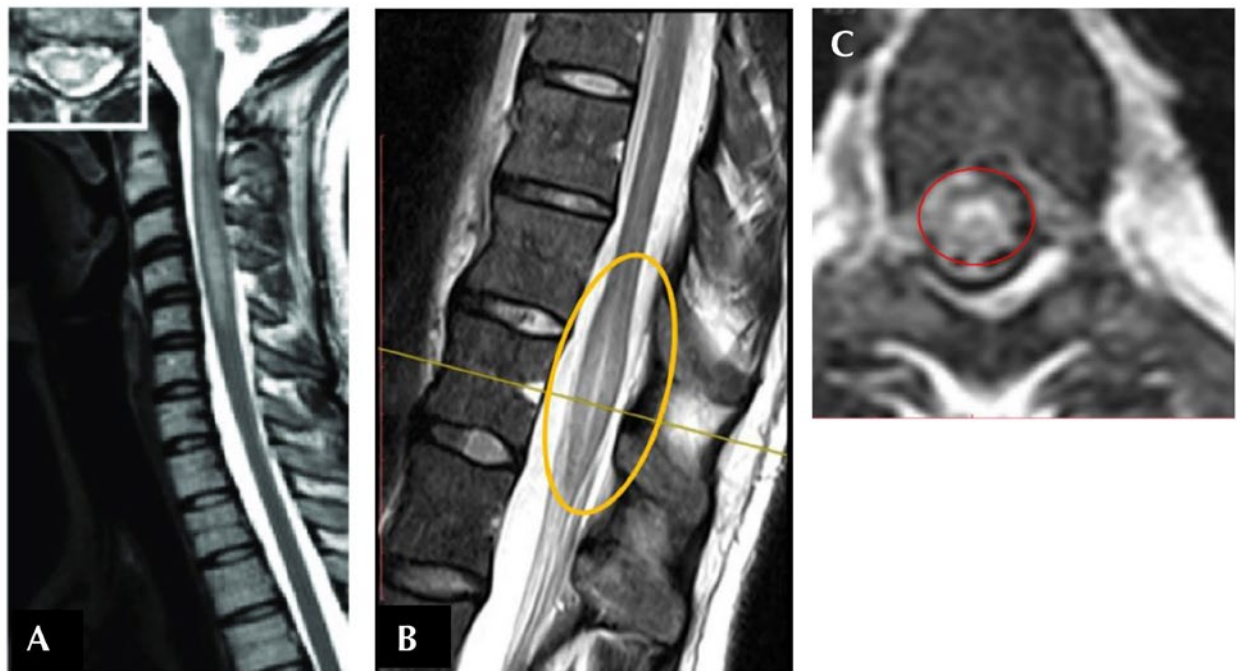


Figura 5. A: mielitis longitudinalmente extensa que se extiende desde la unión pontomedular hasta C5, con afectación central en el corte axial. Figura tomada de Jarius *et al.* J Neuroinflammation. 2016;13:280⁽¹³⁾; B: mielitis central lineal en el cono medular; C: corte axial con el patrón en H característico por afectación de la sustancia gris. Imágenes B y C tomadas de Denève M, *et al.* J Neuroradiol. 2019;46:312⁽¹⁸⁾.

6. Recomendaciones internacionales sobre el abordaje diagnóstico y las técnicas para la detección de anticuerpos anti-MOG

Se debe considerar la solicitud de anticuerpos anti-MOG si se cumplen los siguientes **criterios**^(10,17):

1. Síndromes clínicos típicos, monofásicos o recurrentes (se excluyen los progresivos):

- NO.
- MT.
- EMAD.
- Encefalitis de tronco.
- Combinación de cualquiera de los anteriores.

2. Y al menos 1 de los siguientes datos:

- Hallazgos característicos radiológicos (MLE, patrón H, afectación del cono medular y extensa del segmento anterior del nervio óptico, realce de Gd perióptico en la fase aguda, RM cerebral normal si NO/MT y/o RM anormal sin lesiones típicas de EM).
- LCR: ausencia de BOC y/o pleocitosis > 50 células/ μ L o presencia de neutrófilos.
- Clínicos: NO bilateral, recurrente con déficits visuales graves en fase aguda; mielitis severas y/o recurrentes y permanente afectación de esfínteres y eréctil tras mielitis; patrón clínico de EMAD, monofásica o recurrente y/o asociada a NO.
- Recaídas tras reducir/suspender metilprednisolona.

Las **pruebas recomendadas** para realizar la determinación de anticuerpos anti-MOG son ensayos basados en células utilizando la proteína MOG humana en su longitud y conformación nativa:

- En casos seronegativos con alta sospecha, realizar nueva determinación durante la actividad de la enfermedad y revisar la técnica empleada.
- En casos seropositivos pero con datos atípicos de MOGAD que cuestionan el diagnóstico, repetir el test en la misma muestra con otro ensayo basado en células o incluso con un tercero si se precisa.
- En pacientes con criterios clínicos, licuorales y radiológicos de EM y/o presencia de anticuerpos anti-AQP4 positivos no está indicado el cribado de anticuerpos anti-MOG, dado que menos del 1% presentan anti-MOG.

Se consideran **“banderas rojas”** para establecer el diagnóstico de MOGAD, aun en pacientes con anticuerpos anti-MOG positivos:

- Curso evolutivo progresivo.
- RM: lesiones típicas de EM y empeoramiento radiológico entre las recaídas.
- LCR: presencia de BOC persistentes.
- Serología:
 - Títulos *borderline*, sobre todo si es un síndrome clínico atípico.
 - Anticuerpos anti-MOG IgM o IgA positivos con IgG negativos.
 - Anticuerpos anti-MOG positivos en LCR, pero negativos en suero.
 - Doble positivo anti-AQP4/anti-MOG.

7. Tratamiento

El tratamiento de elección para los brotes agudos es la metilprednisolona intravenosa (30 mg/kg o 1 g/día) durante 3-5 días⁽¹⁾. En los pacientes que no responden o en aquellos con brotes graves, se puede realizar plasmaféresis (5 sesiones a días alternos) o administrar inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) (2 g/kg en 2-5 días) o plasmaféresis seguida de Ig i.v. (Figura 6)⁽²⁰⁾. Posteriormente, se realiza una pauta descendente de corticoides orales dependiendo de la gravedad del brote y del tratamiento de mantenimiento elegido. Se recomienda 1 mg/kg/día durante 3 meses, con suspensión paulatina en los 3 meses siguientes. Se debe realizar monitorización estrecha a partir de dosis inferiores a 0,5 mg/kg/día por riesgo de rebrote⁽²⁰⁾.

Dado que el 70% de los pacientes pediátricos tienen un curso monofásico⁽¹⁾, la decisión de iniciar un tratamiento crónico inmunosupresor tras un primer episodio es controvertida en niños. Por el contrario, en adultos, algunos autores proponen lo contrario al tratarse de una enfermedad predominantemente multifásica (el curso multifásico aumenta en frecuencia a medida que se incrementa el tiempo de seguimiento) que asocia una discapacidad significativa en un considerable porcentaje de casos⁽²¹⁾. La decisión de iniciar un tratamiento crónico inmunosupresor depende de múltiples factores: edad, gravedad del brote inicial, respuesta al tratamiento del brote, positividad persistente de anticuerpos anti-MOG, progresión radiológica, progresión en tomografía de coherencia óptica (OCT) y riesgo de la inmunosupresión a corto y a largo plazo⁽¹⁾.

En las MOGAD no es infrecuente el empeoramiento clínico coincidiendo con la reducción o la retirada de los corticoides, denominado rebrote, que en la EMAD puede acontecer hasta 3 meses después del brote inicial⁽²²⁾. La diferenciación clínica entre brote (nuevo episodio clínico, al menos un mes después de previo, acompañado o no de evidencia radiológica en función del subtipo de MOGAD), rebrote y pseudobrote (empeoramiento por procesos infecciosos intercurrentes) es importante de cara a valorar la indicación o no de un tratamiento de mantenimiento.

No existen estudios prospectivos sobre el uso a largo plazo de fármacos modificadores de la enfermedad. Las recomendaciones incluyen corticoides orales, Ig i.v. mensuales, rituximab, mofetil micofenolato y azatioprina (Tabla 3)⁽²⁰⁾. Antes del inicio del tratamiento con azatioprina, debe medirse la actividad de tiopurina metiltransferasa, para identificar los pacientes con riesgo potencial de mielosupresión grave. Tanto en los pacientes con azatioprina, como en aquellos con mofetil micofenolato, se recomienda el uso simultáneo de corticoides los 3-6 primeros meses para cubrir el periodo de latencia que tardan en hacer efecto dichos fármacos⁽²⁰⁾. El rituximab se administra periódicamente según los niveles de células B CD19+ ($\geq 10 \times 10^6$ células/L). Aunque los anti-CD20 tienen cierto efecto sobre las MOGAD, algunos autores sugieren que su eficacia es menor que en la NMO por anticuerpos anti-AQP4⁽²³⁾.

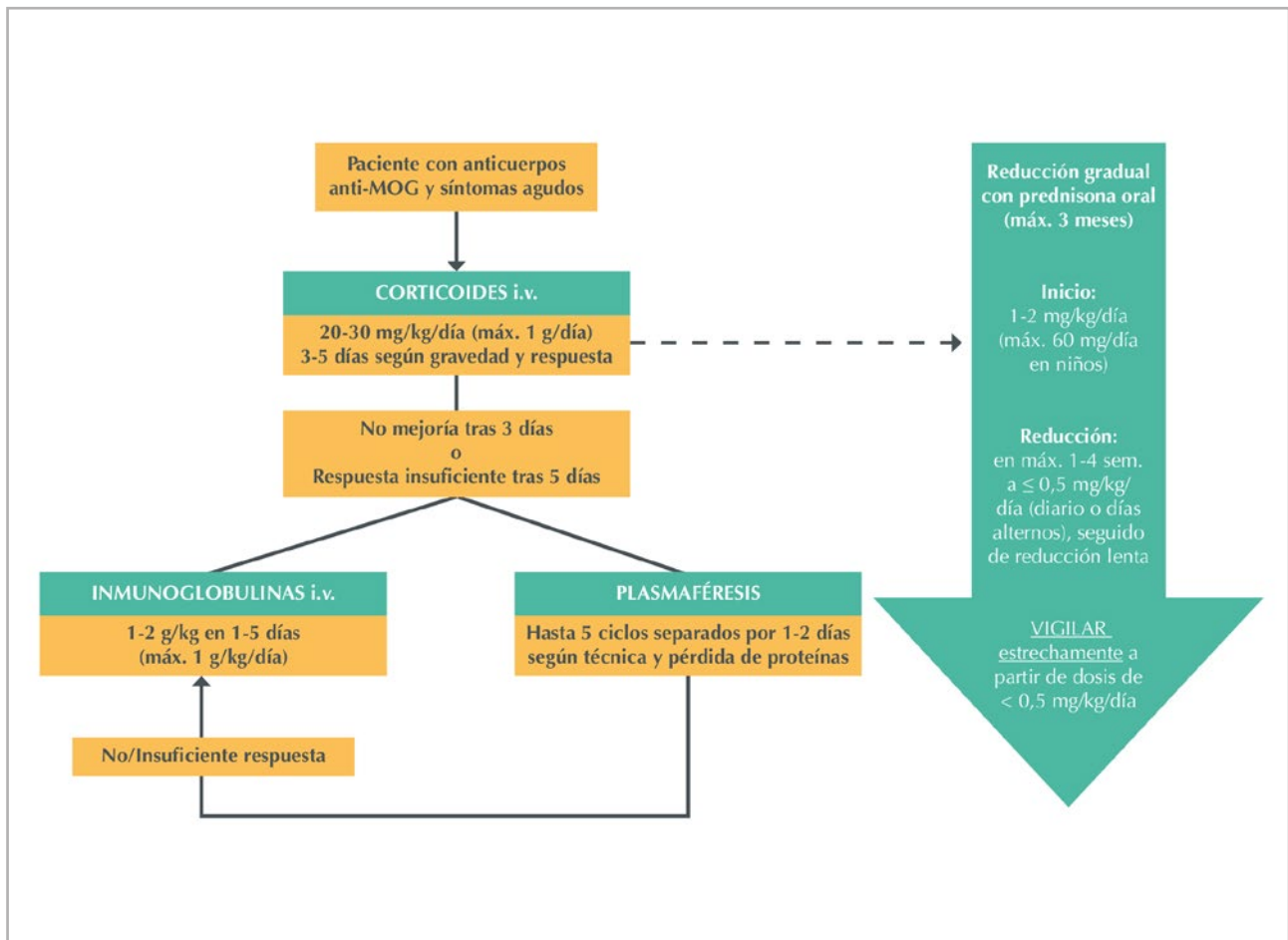


Figura 6. Tratamiento agudo del brote en pacientes con enfermedades asociadas a anticuerpos anti-MOG (MOGAD). Adaptada del consenso del consorcio europeo de MOGAD pediátrica(20).

Tratamiento de mantenimiento	Dosis	Vía	Frecuencia	Monitorización
Azatioprina (AZA)	2-3 mg/kg/día	Oral	Diaria	Actividad de TPMT
Mofetil micofenolato (MMF)	600-1.200 mg/m ² /día (máx. 2 g/día)	Oral	Diaria	
Rituximab (RTX)	Inducción: 375 mg/m ² /semana × 2-4 semana o 375-500 mg/m ² × 2 con intervalo de 2 semanas (máx. 1 g/infusión) Mantenimiento: 375-500 mg/m ² (máx. 1 g/infusión)	i.v.	Cada 6 meses según niveles de células B CD19+	Células B CD19+ a los 6 meses
Inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.)	Inducción: 1-2 g/kg en 1-5 días (máx. 1 g/kg/día) Mantenimiento: 1 g/kg en 1-3 días	i.v.	Mensual	
Prednisona • En asociación 3-6 meses (AZA/MMF)	Oral: 0,5 mg/kg/día (mín. 10 mg/día, máx. 20 mg/día) o Intravenoso: 20-30 mg/kg/día 3-5 días (máx. 1 g/día)	Oral o i.v.	Diario/Días alternos Mensual	Vigilancia si dosis < 0,5 mg/kg/día y al suspender
Mantenimiento	Menor dosis posible			

Adaptada de Bruijstens *et al.*⁽²⁰⁾. i.v.: intravenoso; TPMT: tiopurina metiltransferasa

Tabla 3. Tratamientos de mantenimiento empleados en la enfermedad asociada a anticuerpos anti-MOG

Varios estudios, todos retrospectivos, sobre el tratamiento de los pacientes con MOGAD recidivante^(21,24-27) muestran reducción del porcentaje de pacientes con brotes con azatioprina, mofetil micofenolato, rituximab e Ig i.v. periódicas. No se ha observado eficacia con metotrexato, mitoxantrona, ciclofosfamida y fármacos comúnmente empleados para la EM (interferón beta, acetato de glatirámico, fingolimod, natalizumab). Chen *et al.*⁽²⁶⁾, en 70 pacientes con MOGAD (23 pediátricos y 47 adultos), observaron mayor eficacia con Ig i.v. mensuales (20% de los pacientes con brotes, mediana de seguimiento 1,2 años, n = 10), seguido de azatioprina (59% de los pacientes con brotes, mediana de seguimiento 1,7 años, n = 22), rituximab (61% de los pacientes con brotes, mediana de seguimiento 1,2 años, n = 37) y mofetil micofenolato (74% de los pacientes con brotes, mediana de seguimiento 1,1 años, n = 19). Ante la ausencia de ensayos clínicos, no se puede establecer la superioridad de ningún fármaco sobre el resto. En la **Figura 7** se exponen las recomendaciones del consorcio europeo de MOGAD pediátrica.

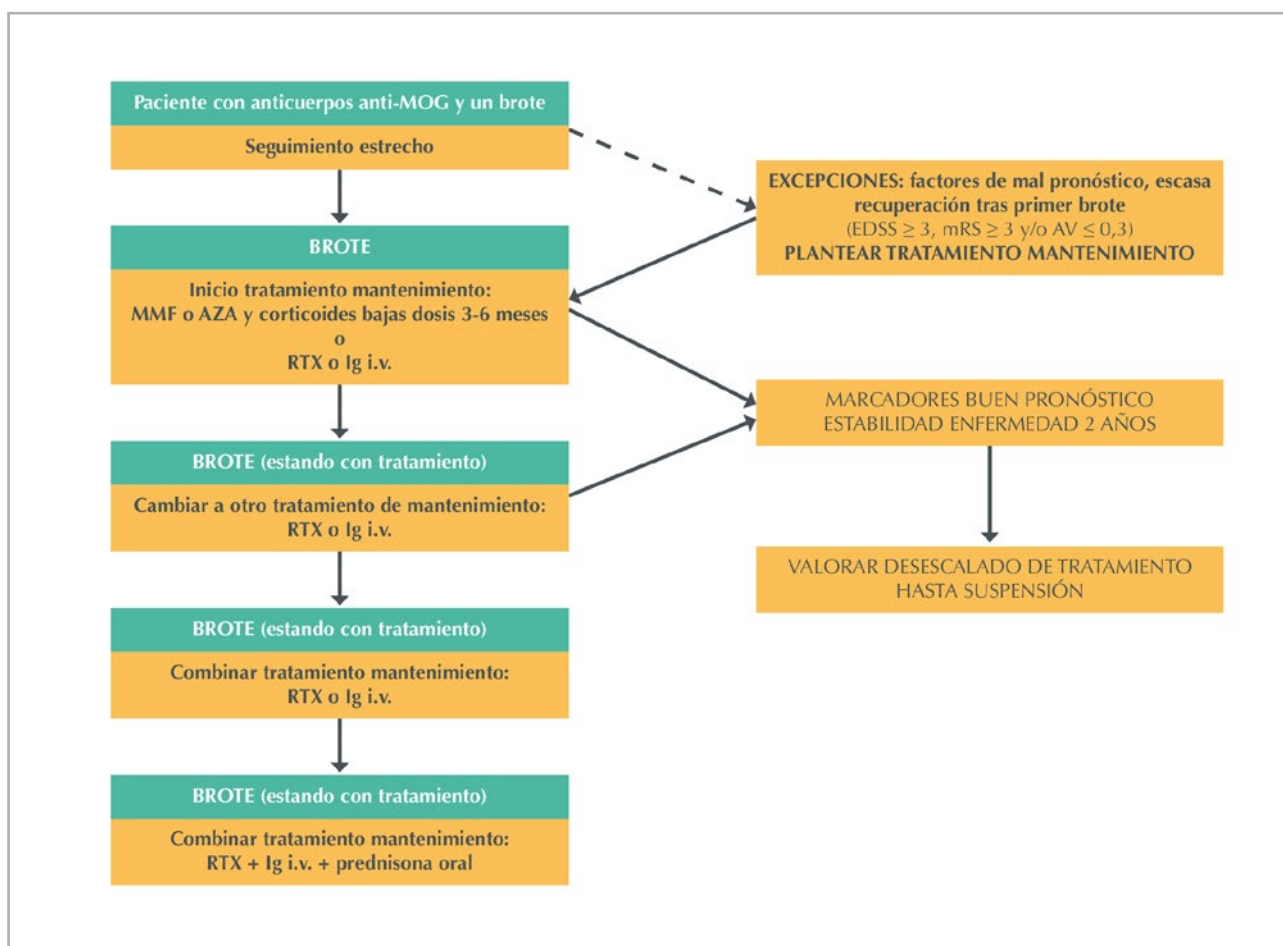


Figura 7. Tratamiento de mantenimiento en pacientes con enfermedad asociada a anticuerpos anti-MOG. Adaptada del consenso del consorcio europeo de enfermedades asociadas a anticuerpos anti-MOG (MOGAD) pediátricas⁽²⁰⁾. AZA: azatioprina; Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas; MMF: mofetil micofenolato; RTX: rituximab.

En caso de persistencia de brotes a pesar del tratamiento de mantenimiento, se debe valorar individualmente el escalado del tratamiento en función de la edad, el fenotipo, la gravedad de los síntomas, el curso clínico, los tratamientos empleados y la adherencia al tratamiento. No existe ninguna recomendación oficial de desescalado. Se puede plantear en pacientes con marcadores de buen pronóstico, sin brotes ni progresión radiológica durante al menos 2 años. En pacientes con elevada frecuencia de brotes o que asocien discapacidad significativa, debe mantenerse el tratamiento. Se pueden emplear en la monitorización de la respuesta al tratamiento la RM y la OCT.

Conclusiones

- Aunque existe superposición del fenotipo clínico entre MOGAD, EM y NMOSD asociadas a anticuerpos anti-AQP4, existen factores biológicos, clínicos y pruebas complementarias que los diferencian.
- En los niños, la forma de presentación más frecuente es la EMAD, mientras que en los adultos la NO, frecuentemente recurrente y/o bilateral.
- La afectación extensa y anterior del nervio óptico y la mielitis del cono medular y la afectación de la sustancia gris medular en la RM son datos más característicos de MOGAD.
- Igualmente, la afectación extensa y difusa del tronco generalmente asociada a EMAD, NO o MT debe hacer sospechar una MOGAD.
- El curso es frecuentemente monofásico en el niño y predominantemente multifásico en adultos, asociado a discapacidad significativa.
- Se recomienda tratamiento de mantenimiento en todos los pacientes que asocien factores de mal pronóstico.

Referencias bibliográficas

1. Marignier R, Hachon Y, Cobo-Calvo A, Pröbstel AK, Aktas O, Alexopoulos H, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol.* 2021 Sep;20(9):762-772. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021 Oct;20(10):e6. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2022 Jan;21(1):e1. [\[Pubmed\]](#)
2. 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.* 2020 Dec 24;22(1):100. [\[Pubmed\]](#)
3. Lopez JA, Denkova M, Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Pathogenesis of autoimmune demyelination: from multiple sclerosis to neuromyelitis optica spectrum disorders and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Clin Transl Immunology.* 2021 Jul 26;10(7):e1316. [\[Pubmed\]](#)
4. Tea F, Lopez JA, Ramanathan S, Merheb V, Lee FXZ, Zou A, et al.; Australasian and New Zealand MOG Study Group. Characterization of the human myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody response in demyelination. *Acta Neuropathol Commun.* 2019 Sep 3;7(1):145. [\[Pubmed\]](#)
5. Mader S, Kümpfel T, Meinl E. Novel insights into pathophysiology and therapeutic possibilities reveal further differences between AQP4-IgG- and MOG-IgG-associated diseases. *Curr Opin Neurol.* 2020 Jun;33(3):362-71. [\[Pubmed\]](#)
6. Waters P, Fadda G, Woodhall M, O'Mahony J, Brown RA, Castro DA, et al.; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children With Demyelinating Syndromes. *JAMA Neurol.* 2020 Jan 1;77(1):82-93. [\[Pubmed\]](#)
7. Höftberger R, Guo Y, Flanagan EP, Lopez-Chiriboga AS, Endmayr V, Hochmeister S, et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *Acta Neuropathol.* 2020 May;139(5):875-92. [\[Pubmed\]](#)
8. Takai Y, Misu T, Kaneko K, Chihara N, Narikawa K, Tsuchida S, et al.; Japan MOG-antibody Disease Consortium. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. *Brain.* 2020 May 1;143(5):1431-46. [\[Pubmed\]](#)
9. Cobo-Calvo Á, d'Indy H, Ruiz A, Collongues N, Kremer L, Durand-Dubief F, et al. Frequency of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019 Dec 13;7(2):e649. [\[Pubmed\]](#)
10. López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, Dubey D, McKeon A, Flanagan EP, et al. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol.* 2018 Nov 1;75(11):1355-63. [\[Pubmed\]](#)
11. Bartels F, Lu A, Oertel FC, Finke C, Paul F, Chien C. Clinical and neuroimaging findings in MOGAD-MRI and OCT. *Clin Exp Immunol.* 2021 Dec;206(3):266-81. [\[Pubmed\]](#)
12. Tajfirouz DA, Bhatti MT, Chen JJ. Clinical Characteristics and Treatment of MOG-IgG-Associated Optic Neuritis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Nov 26;19(12):100. [\[Pubmed\]](#)

13. Jarius S, Pellkofer H, Siebert N, Korporeal-Kuhnke M, Hümmert MW, Ringelstein M, et al.; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 1: Results from 163 lumbar punctures in 100 adult patients. J Neuroinflammation. 2020 Sep 3;17(1):261. [\[Pubmed\]](#)
14. Banks SA, Morris PP, Chen JJ, Pittock SJ, Sechi E, Kunchok A, et al. Brainstem and cerebellar involvement in MOG-IgG-associated disorder versus aquaporin-4-IgG and MS. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Dec 28;jnnp-2020-325121. [\[Pubmed\]](#)
15. Jarius S, Pellkofer H, Siebert N, Korporeal-Kuhnke M, Hümmert MW, Ringelstein M, et al.; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 1: Results from 163 lumbar punctures in 100 adult patients. J Neuroinflammation. 2020 Sep 3;17(1):261. [\[Pubmed\]](#)
16. Reindl M, Schanda K, Woodhall M, Tea F, Ramanathan S, Sagen J, et al. International multicenter examination of MOG antibody assays. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020 Feb 5;7(2):e674. Erratum in: Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020 Mar 20;7(3). [\[Pubmed\]](#)
17. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. J Neuroinflammation. 2018 May 3;15(1):134. [\[Pubmed\]](#)
18. 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. 2019 Sep;46(5):312-8. [\[Pubmed\]](#)
19. Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, Morris PP, Sechi E, Zalewski NL, et al. Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody. JAMA Neurol. 2019 Mar 1;76(3):301-9. [\[Pubmed\]](#)
20. Bruijstens AL, Wendel EM, Lechner C, Bartels F, Finke C, Breu M, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 - Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. Eur J Paediatr Neurol. 2020 Nov;29:41-53. [\[Pubmed\]](#)
21. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, et al.; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. J Neuroinflammation. 2016 Sep 27;13(1):280. [\[Pubmed\]](#)
22. Bruijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, Deiva K, Neuteboom RF, Hemingway C, Wassmer E; E.U. paediatric MOG consortium, Baumann M, Bartels F, Finke C, Adamsbaum C, Hacohen Y, Rostasy K. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 - Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. Eur J Paediatr Neurol. 2020 Nov;29:2-13. [\[Pubmed\]](#)
23. Durozard P, Rico A, Boutiere C, Maarouf A, Lacroix R, Cointe S, et al. Comparison of the Response to Rituximab between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibody Diseases. Ann Neurol. 2020 Feb;87(2):256-66. [\[Pubmed\]](#)



24. Hacohen Y, Wong YY, Lechner C, Jurynczyk M, Wright S, Konuskan B, et al. Disease Course and Treatment Responses in Children With Relapsing Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. JAMA Neurol. 2018 Apr 1;75(4):478-87. [\[Pubmed\]](#)
25. Zhou J, Lu X, Zhang Y, Ji T, Jin Y, Xu M, et al. Follow-up study on Chinese children with relapsing MOG-IgG-associated central nervous system demyelination. Mult Scler Relat Disord. 2019 Feb;28:4-10. [\[Pubmed\]](#)
26. Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, Jitprapaikulsan J, Dubey D, Lopez Chiriboga ASS, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. Neurology. 2020 Jul 14;95(2):e111-e120. [\[Pubmed\]](#)
27. Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F, Armangué T, Ruiz A, Maillart E, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. J Neuroinflammation. 2019 Jul 2;16(1):134. [\[Pubmed\]](#)

Caso clínico

Motivo de consulta

Disminución de la agudeza visual (AV).

Antecedentes personales y familiares

- No padece alergias medicamentosas conocidas.
- No presenta hipertensión arterial, diabetes mellitus ni dislipemia.
- Fumadora de 5 cigarrillos al día.
- No tiene antecedentes familiares de interés neurológico ni oftalmológico.
- Trabaja como mozo de almacén.

Anamnesis

Se trata de una mujer de 31 años que **ingresa el 17 de diciembre de 2020** por pérdida de visión con el ojo derecho (OD) de una semana de evolución, así como dificultad para el reconocimiento de los colores. No presenta fiebre, cefalea ni otra focalidad neurológica. Este episodio le recuerda al que ya había presentado en 2015 en su país (Colombia), no filiado, consistente en pérdida de la visión en el OD y una resonancia magnética (RM) informada como “compresión por sinusitis del nervio óptico”, que recupera completamente tras el tratamiento con corticoides.

También en 2017 refiere un episodio de debilidad en la pierna izquierda, que recuperó sin secuelas y que fue interpretado como “estrés”. No se dispone de informes médicos de los episodios previos referidos.

Exploración física

- **Neurológica:** se muestra consciente y orientada en las tres esferas. Atenta y colaboradora. Lenguaje fluido y coherente, sin elementos difásicos ni disartria. AV en el OD cuenta dedos, en el ojo izquierdo (OI) de 1. Defecto pupilar aferente (DPAR) derecho. Movimientos oculares extrínsecos conservados. V par sensitivo y motor normal. No muestra asimetría facial. Pares craneales bajos sin alteraciones. Fuerza simétrica 5/5 por grupos musculares. Reflejos normales. No presenta alteraciones de la sensibilidad ni extinción sensitiva. No se aprecian disimetrías. Romberg negativo. Marcha sin alteraciones.
- **Oftalmológica:**
 - AV del OD: cuenta dedos a 1 metro (con el agujero estenopeico no mejora); OI: 0,95.
 - Motilidad ocular intrínseca: DPAR de OD.
 - Motilidad ocular extrínseca: no muestra limitación en ninguna posición de la mirada ni diplopía.
 - Biomicroscopia de ambos ojos: conjuntiva normocoloreada, córnea transparente fluoronegativa. Buena cámara anterior, no muestra Tyndall. Iris de morfología normal. Cristalino transparente.
 - Presión intraocular (PIO): 17/19 mmHg.
 - Fondo de ojo: palidez papilar mayor en el OD, con excavación de 0,2, sin edema. Mácula normal. Vasculatura normal sin hemorragias ni exudados.
 - Campo visual. OD: disminución difusa de la sensibilidad que atenúa en la corregida dejando defectos centrales. OI: un punto en el rafe nasal inferior.
 - Tomografía de coherencia óptica (OCT) de la capa de fibras nerviosas peripapilar: OD de 62 micras (todo rojo menos nasal), OI de 63 micras (todo rojo menos nasal).

- OCT de células ganglionares: OD 56/OI 62, atrofia completa.
- Área de disco: OD 2,01/OI 1,81.
- OCT macular: OD 207 grosor central/OI 211 grosor central, con desprendimiento del epitelio pigmentario sin líquido.

Pruebas complementarias

Durante el ingreso en diciembre de 2020 se realiza:

- Analítica, con perfiles hepático, renal y férrico normales. Perfil inmunológico con anticuerpos antinucleares (ANA), anti-Ro, anti-La, factor reumatoide, complemento, inmunoglobulinas, electroforesis normal; estudio de hipercoagulabilidad normal.
- Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR): glucosa de 56 mg/dL, proteínas de 15 mg/dL, 0 eritrocitos, 1 leucocito/ μ L. Bandas oligoclonales IgG e IgM negativas.
- Determinación de anticuerpos mediante células HEK transfectadas con anti-AQP4: negativos.
- RM craneocervical (**Figura 1**) (no se realiza RM centrada en la órbita): no se identifican lesiones desmielinizantes. Silla turca vacía. Discopatía degenerativa cervical. Aplanamiento del disco óptico con líquido en la vaina perineural y atrofia en ambos nervios ópticos.
- Potenciales evocados visuales (PVE) del 22 de diciembre de 2020. OD: P100, morfología dispersa, con latencia P100 160 ms, amplitud 2,9 μ V. OI: P100, morfología normal, latencia 111 ms, amplitud 7,6 μ V.
- Estudio genético de enfermedad de Leber: negativo.

Con el **diagnóstico de neuritis retrobulbar izquierda de etiología no determinada**, se trata con metilprednisolona 1 g/día intravenosa (i.v.) del 18 al 22 de diciembre de 2021, con mejoría de la función visual hasta la resolución.

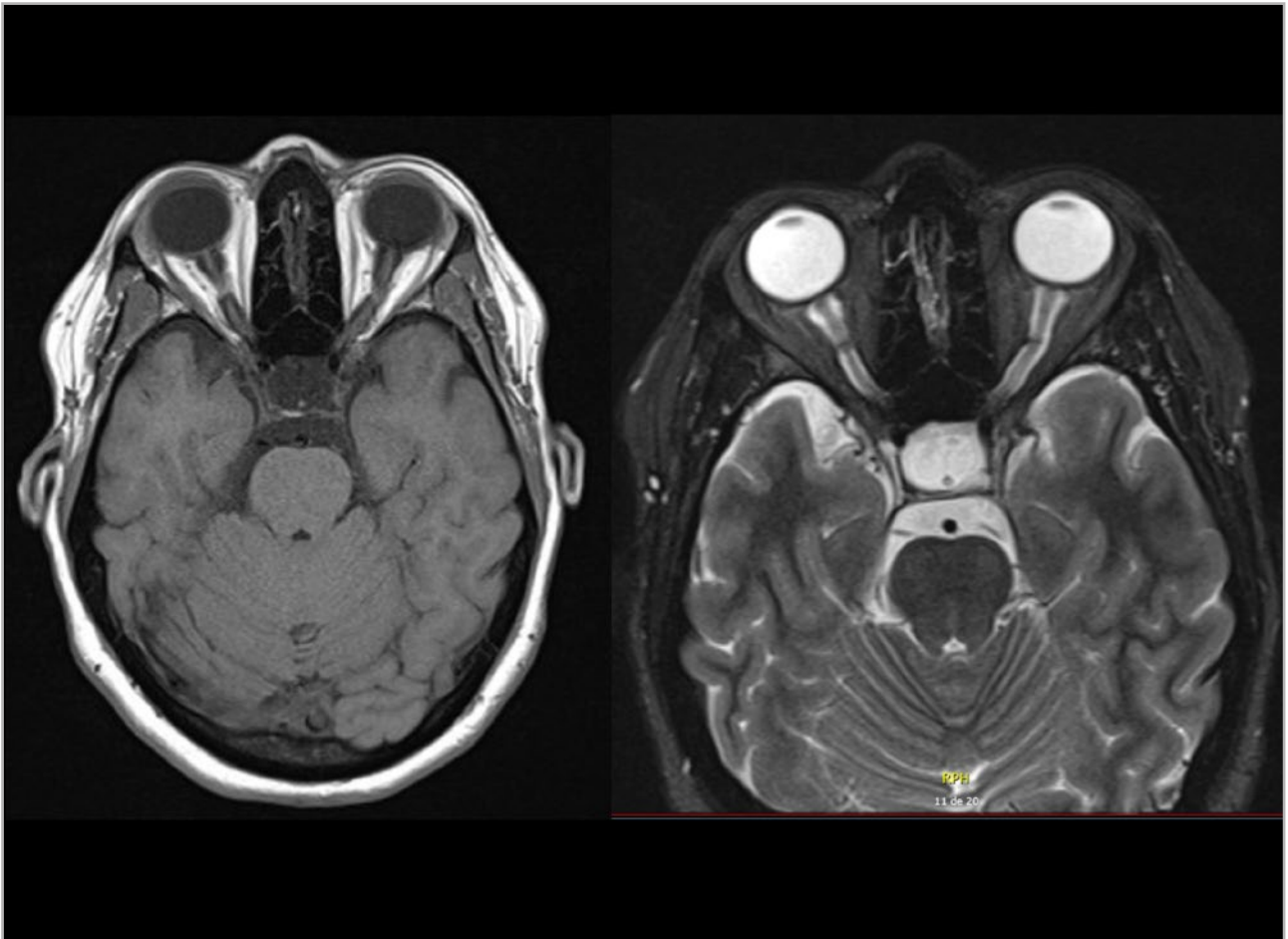


Figura 1. Resonancia magnética (RM) craneal con leve ampliación del espacio subaracnoideo perineural.

Evolución

El 26 de marzo de 2021, de nuevo presenta pérdida de visión (solo es capaz de ver formas y luces) asociado a dolor en el OI. Al ingreso, la AV en el OD era de 1, en el OI movimiento de manos, con DPAR en el ojo izquierdo. En el fondo de ojo tan solo se objetiva palidez papilar. Se repite el estudio con analítica con perfil inmunológico y serologías sin hallazgos relevantes, RM craneal sin otras anomalías que la conocida angulación de ambos nervios ópticos con líquido perineural, signos que se interpretan como hipertensión intracraneal en un contexto clínico compatible, y punción lumbar con bandas oligoclonales IgG negativas y presión de apertura de 21 cm H₂O. Los nuevos PVE muestran latencias/amplitud de la P100 en el OI de 150 ms/1,5 μ V y en el OD de 126 ms/7,6 μ V. Se trata con 1 g/día de metilprednisolona del 6 al 8 de abril de 2021.

Se realiza por células HEK transfectadas el 21 de abril de 2021 la determinación de anticuerpos anti-AQP4, negativos, y anticuerpos anti-MOG, positivo débil. Se realiza otra determinación con igual técnica de anti-MOG y anti-AQP4 el 29 de junio de 2021, confirmándose un positivo débil de anti-MOG y negativo para anti-AQP4.

Con el diagnóstico de **neuritis óptica recurrente bilateral asociada a anticuerpos anti-MOG**, tras la actualización del calendario vacunal y con una determinación de la actividad de tiopurina metiltransferasa, se inicia el tratamiento con azatioprina en julio de 2021.

Seis meses más tarde, la paciente permanece estable neurológicamente con una AV de 0,9 en ambos ojos y con estabilidad del espesor de la capa de células ganglionares en la OCT.

Comentarios

Se trata de una paciente de 31 años, sin antecedentes de interés, con neuropatía óptica recurrente y afectación bilateral (3 brotes en 6 años). En el segundo episodio con afectación clínica unilateral (OD), la OCT de células ganglionares ya objetivaba una afectación bilateral subclínica. La RM craneal inicial y la realizada durante el tercer episodio no mostraron lesiones concluyentes de aspecto desmielinizante, aunque sí cambios en los nervios ópticos indicativos de atrofia con ampliación del espacio perineural bilateral. La ausencia de datos característicos de las neuritis ópticas de las enfermedades asociadas a anticuerpos anti-MOG (*myelin-oligodendrocyte glycoprotein associated disorders* –MOGAD–) en la RM podría deberse a técnicas no adecuadas (RM solo cerebrales). Dos estudios de LCR no mostraban bandas oligoclonales. En el diagnóstico diferencial se sospecha una hipertensión intracraneal por los hallazgos de la RM, no constatada mediante punción lumbar. Los anticuerpos anti-AQP4 fueron negativos y los anticuerpos anti-MOG positivo débil en las 2 determinaciones, los primeros realizados durante enfermedad activa (tercer episodio) pero tras 13 días de tratamiento con altas dosis de corticoides y los segundos 3 meses después sin enfermedad activa.

Los dos brotes valorados en nuestro centro cursaron con marcada afectación visual (visión de cuenta dedos en el primer episodio y de movimiento de manos en el segundo) y buena recuperación funcional tras la administración de corticoides a altas dosis (AV a los 6 meses de 0,9 en ambos ojos). Ante la recurrencia de los episodios, se prescribe tratamiento de mantenimiento con azatioprina, con buena evolución (aunque limitado tiempo de seguimiento).



Conclusiones

En todo paciente con neuropatía óptica de predominio anterior, tendencia a la recurrencia, afectación bilateral, déficit visual grave en el nadir y buena recuperación posterior debe sospecharse neuritis óptica asociada a anticuerpos anti-MOG, los cuales deben realizarse durante la enfermedad activa, antes del tratamiento con corticoides u otros inmunosupresores y con técnicas celulares. De la misma forma, para aumentar la sensibilidad diagnóstica, debe realizarse un adecuado estudio de RM de órbitas.