

## Enfermedad desmielinizante asociada a anticuerpos MOG y encefalitis de tallo crónica: cuándo sospecharla

Cesar Augusto Franco Ruiz<sup>1,2</sup> , Sergio Taborda Holguín<sup>1</sup> , Julián Llano Piedrahíta<sup>2</sup>  , José Luis Ascencio Lancheros<sup>3</sup> 

### Resumen

**Introducción:** la enfermedad asociada a la glicoproteína oligodendrocitaria de mielina (MOGAD) comprende un espectro amplio de manifestaciones clínicas y hallazgos imagenológicos, donde la evidencia reciente indica que la encefalitis de tallo es una posible manifestación de MOGAD.

**Presentación de caso:** se presenta el caso de una paciente femenina de 32 años con curso de enfermedad fluctuante y buena respuesta a esteroides, con afectación predominante del tallo cerebral de nueve años de evolución y posterior compromiso del nervio óptico. La paciente no cumplía criterios para esclerosis múltiple o neuromielitis óptica y otros diagnósticos diferenciales fueron excluidos. Finalmente, el diagnóstico de MOGAD fue confirmado mediante la detección de anticuerpos IgG contra la proteína MOG.

**Discusión:** las lesiones de tallo cerebral en MOGAD se han descrito en el 30% de los casos de una cohorte española de pacientes positivos para MOG-IgG. Las lesiones tienden a ser bilaterales, mal definidas y de gran tamaño. A pesar de que los bajos títulos del examen pueden generar dudas sobre el diagnóstico, Banwell et al. recientemente propusieron unos nuevos criterios diagnósticos que incluyen bajos títulos de MOG-IgG y, ante ello, los criterios clínicos de soporte apoyan el diagnóstico.

**Conclusiones:** los pacientes con signos de encefalitis de tallo sin clara etiología deben ser evaluados con anticuerpos asociados a la proteína MOG, para confirmar o descartar el diagnóstico.

**Palabras clave:** encefalitis de tallo, neuritis óptica, neuroinmunología, anticuerpos MOG, vaina de mielina, esteroides, anticuerpos.

## Demyelinating disease associated with MOG-IgG antibodies and chronic brainstem encephalitis: When to suspect it

### Abstract

**Introduction:** MOG antibody-associated disease (MOGAD) comprises a broad spectrum of clinical manifestations and imaging findings. Recent evidence indicates that brainstem encephalitis is a possible manifestation of MOGAD.

**Case presentation:** We present the case of a 32-year-old female patient with a 9-year history of a fluctuating disease course and good response to steroids, with almost exclusive brainstem involvement and subsequent optic nerve involvement. The patient did not meet the criteria for multiple sclerosis or neuromyelitis optica, and other differentials were excluded. The diagnosis of MOGAD was confirmed by IgG antibodies against the MOG protein.

**Discussion:** Brainstem lesions in MOGAD have been described in 30% of a Spanish cohort of MOG-IgG positive patients. The lesions tend to be bilateral, poorly defined, and large. Although low titers on the assay may raise doubts about the diagnosis, Banwell et al recently proposed new diagnostic criteria that include low MOG-IgG titers. In the face of low titers, the supporting clinical criteria support the diagnosis.

**Conclusions:** Patients with signs of brainstem encephalitis without a clear etiology should be evaluated for MOG-associated antibodies to confirm or rule out the diagnosis.

**Keywords:** Brainstem encephalitis, Optic neuritis, Neuroimmunology MOG antibodies, Myelin Sheath, Steroids, Antibodies.

- 1 Neurología, Fundación Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia
- 2 Universidad CES, Medellín, Colombia
- 3 Neurorradiología, Fundación Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia

### Correspondencia/Correspondence

Julián Llano Piedrahíta, calle 55 #46-36, Medellín, Colombia.

Correo-e: [julianllanop@gmail.com](mailto:julianllanop@gmail.com)

### Historia del artículo/Article info

Recibido/Received: 7 de febrero, 2024

Evaluado/Revised: 10 de abril, 2024

Aceptado/Accepted: 08 de mayo, 2024

Publicado/Published online: 20 de mayo, 2024

### Citación/Citation:

Franco Ruiz CA, Taborda Holguín S, Llano Piedrahíta J, Ascencio Lancheros JL. Enfermedad desmielinizante asociada a anticuerpos MOG y encefalitis de tallo crónica: cuándo sospecharla. Acta Neurol Colomb. 2024;40(2):e1837. <https://doi.org/10.22379/anc.v40i2.1837>



## Introducción

La enfermedad por anticuerpos MOG (MOGAD) es una condición inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que se caracteriza por un curso monofásico o recidivante de disfunción neurológica. Además, no cumple con los criterios típicos de la esclerosis múltiple, (EM) ni de otras afecciones neuroinflamatorias conocidas y muestra la presencia de anticuerpos séricos contra MOG, detectados mediante ensayos celulares específicos (1).

Si bien la asociación entre MOG-IgG, neuritis óptica (NO) y mielitis es clara, la relación entre las manifestaciones por fuera del nervio óptico, la médula espinal y la autoinmunidad MOG-IgG aún no está definida. Además, las manifestaciones clínicas de la encefalitis del tronco encefálico con MOG-IgG positivos son diversas y, notablemente, pueden incluir síntomas típicamente atribuidos a la EM o al espectro de neuromielitis óptica positiva con AQP4 (AQP4)-IgG positivos (NMOSD) (2).

## Presentación de caso

En el año 2012, una mujer sana de 32 años, en el quinto mes de posparto, desarrolló un episodio de vértigo, ataxia y diplopía. El examen físico no presentó hallazgos relevantes y la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral mostró edema vasogénico en los pedúnculos cerebelosos, atribuido a una anomalía venosa del desarrollo. Posteriormente, presentó paresia facial periférica derecha y, seis meses después, la RMN cerebral mostró disminución del edema, aunque destacaba la localización periventricular y el realce pial anterior luego de la administración de contraste. Al evaluar a la paciente, se consideró un diagnóstico provisional de enfermedad desmielinizante, sin embargo, estaba asintomática y las imágenes eran inconclusas, por tanto, se decidió continuar el seguimiento sin tratamiento específico. La paciente permaneció asintomática, pero la RMN mostró progresión de las lesiones infratentoriales, las pruebas de AQP4-IgG y bandas oligoclonales (BOC) fueron negativas, y los potenciales evocados visuales fueron normales.

Tres años después, la paciente presentó nistagmo y una lesión confluyente de contornos mal definidos en el pedúnculo cerebeloso medio, con compresión parcial del hemisferio cerebeloso superior y el vermis. Además, una nueva prueba de AQP4-IgG fue negativa, por lo tanto, se consideró ampliar el es-

pectro y estudiar diagnósticos diferenciales (tabla 1), sin embargo, todos los estudios resultaron negativos y se inició un ciclo de metilprednisolona intravenosa (1 g/d intravenoso durante cinco días), seguido de un régimen de disminución gradual de prednisolona oral.

Después de dos años sin síntomas, la paciente experimentó vértigo, diplopía y hemiparesia izquierda. Se observó una progresión de las lesiones que afectaban principalmente la protuberancia derecha, los pedúnculos cerebelosos superior y medio, el hemisferio cerebeloso derecho y la sustancia blanca de la región periventricular (la figura 1 muestra la secuencia temporal de las RMN cerebrales). Debido a ello, la paciente recibió un ciclo de pulsos de metilprednisolona intravenosa 1 g IV durante cinco días, seguido de prednisolona de 15 mg mantenida en el tiempo, pero produjo efectos secundarios y se reemplazó por deflazacort.

Un año después, la paciente permanecía asintomática, con un examen neurológico normal, una puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) de 0.0 y una notable mejoría en el control por imágenes de las lesiones infratentoriales conocidas. Posteriormente, presentó oftalmoplejia asociada a una reducción de la dosis habitual de esteroides debido a un proceso infeccioso; sin embargo, la oftalmoplejia mejoró significativamente cuando la paciente retomó su dosis basal de esteroides. En ese momento se inició tratamiento con azatioprina, pero un año después se suspendió por intolerancia y la paciente continuó con deflazacort.

Después de varios años de estabilidad clínica, la RMN cerebral mostró una atrofia óptica de segmento largo derecho sin afectación del quiasma, lo que respaldaba el diagnóstico previamente favorecido de MOGAD, por tanto, se inició el tratamiento con rituximab y se retiraron gradualmente los esteroides. Cabe destacar que la paciente nunca presentó afectación clínica o medular en la RMN.

Cinco meses después, la RMN cerebral mostró enfermedad inflamatoria activa que afectaba la vaina dural del nervio óptico derecho y el compartimiento infratentorial. Además, una nueva prueba de anticuerpos anti-MOG fue positiva, confirmando el diagnóstico. En consecuencia, se administró una nueva dosis de rituximab, pero, desafortunadamente, la paciente experimentó parálisis facial central dos meses después, sin embargo mejoró significativamente con esteroides. Por tanto, se decidió continuar el tratamiento con anti-CD20 y deflazacort.

**Tabla 1. Hallazgos de LCR, suero y otros estudios durante la evolución clínica.**

<b>LCR</b>	
BOC	Negativo
Gram y cultivo bacteriano	Negativo
Cultivo micótico	Negativo
Tinción BAAR, PCR y cultivo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Negativo
FilmArray meningitis	Negativo
Citoquímico	No inflamatorio, hiperproteíorraquia leve (51 mg/dl)
Citología	Escasos linfocitos maduros pequeños (leve inflamación crónica)
<b>Suero</b>	
Anticuerpo MOG (Euroimmun <sup>®</sup> - CBA)	1:20 Positivo
Aquaporin-4-IgG-EIA (dos veces)	Negativo
ANAs 1:160	Positivo patrón nucleolar
ENAs, AA , ANCA	Negativo
Enzima convertidora de angiotensina	Negativo
VIH, serología sífilis	Negativo
<b>Otros</b>	
Potenciales visuales evocados (dos veces)	Normal
Tomografía de coherencia óptica	Leve disminución en la capa de fibras OD, normal OS
TAC de tórax	Normal
Tomografía por emisión de positrones (PET-CT)	Normal

**Nota:** LCR: líquido cefalorraquídeo; CBA: ensayo basado en células y; ANAs: anticuerpos antinucleares; ENAs: antígenos nucleares extractables; AA: anticuerpos antifosfolípidos; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; OD: ojo derecho; OS: ojo izquierdo; TAC: tomografía axial computarizada.

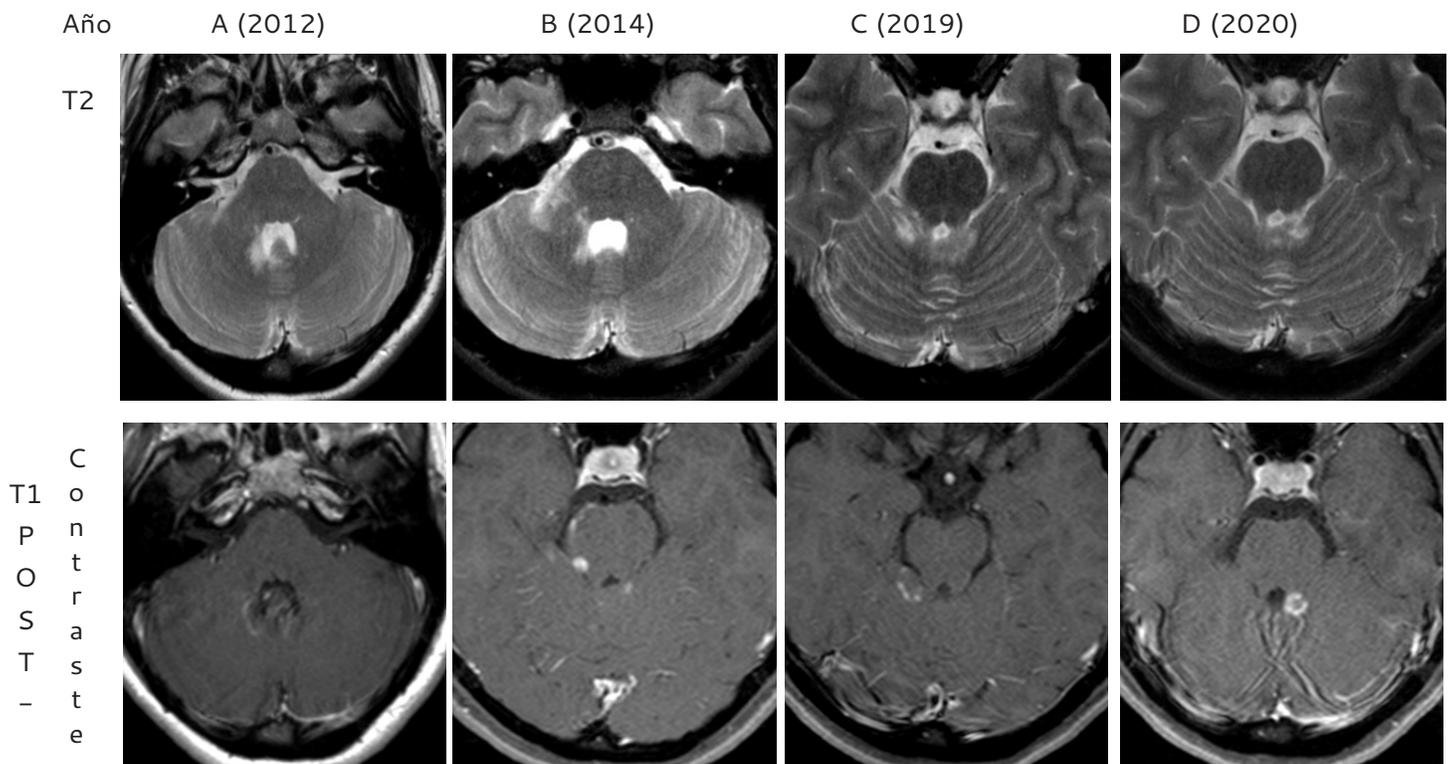
**Fuente:** elaboración propia.

## Discusión

Dos tercios de los adultos con diagnóstico de MOGAD tienen una RMN de cerebro normal con hallazgos supratentoriales inespecíficos, sin embargo, en algunos casos, lesiones atípicas hiperintensas en secuencias T2 pueden ser observadas en el cerebro, especialmente en el tallo cerebral y la región infratentorial (3). Las lesiones de tallo cerebral en MOGAD se han descrito en el 30% de los casos de una cohorte española de pacientes positivos para MOG-IgG (2), donde las lesiones tendieron a ser bilaterales, mal definidas y de gran tamaño; frecuentemente afectaban el puente y los pedúnculos cerebelosos medios y, en algunos casos, el mesencéfalo y el área postrema (4). La enfermedad asociada con anticuerpos MOG no es, como era antes considerada, una enfermedad leve y monofásica, por el contrario, se caracteriza por un cuadro severo con complicaciones

potencialmente fatales (2). La tasa de recurrencia se conoce entre el 27% y el 36% en los primeros meses después del ataque inicial, de manera particular el riesgo no aumenta con el tiempo, manteniéndose en un 36% a ocho años, después de la primera manifestación clínica (4). Así, la inflamación ocurre en todas las áreas del tallo: puente (84%), bulbo (57%), pedúnculos cerebrales del mesencéfalo (14%) y pedúnculos cerebelosos (35%) (2). En este caso, se describieron lesiones concomitantes en diencefalo y cerebelo.

Clínicamente, el MOGAD se caracteriza por una buena respuesta al tratamiento por esteroides, pero las recaídas pueden ocurrir cuando hay desmonte de la medicación, hallazgo que se presentó en el caso de la paciente presentada. A pesar de que el tratamiento con rituximab se inició, la paciente tuvo recaídas confirmadas por neuroimagen, donde estos hallaz-



**Figura 1. Secuencias T2 y T1 poscontraste en RMN cerebral axial a través del curso de la enfermedad**

**Nota:** (1A) Basal: hiperintensidad comprometiendo parcialmente los pedúnculos cerebelosos superior y medio derechos y la región paravermiana con realce poscontraste; en este punto se decidió seguimiento sin tratamiento específico. (1B) Dos años después, hubo un aumento progresivo en las lesiones hiperintensas en secuencias T2, afectando puente, pedúnculo cerebeloso superior, medio y aspecto anterosuperomedial del hemisferio cerebeloso del lado derecho; posterior a la administración de contraste, hay un realce parcheado observado en el aspecto lateral de la hemiprotuberancia, por lo que se trató con pulsos de metilprednisolona seguido por esteroides orales. (1C) Siete años después del comienzo (luego de esteroides): se ve un edema vasogénico en la superficie ependimaria del cuarto ventrículo con afectación del pedúnculo cerebeloso medio derecho, núcleo dentado, colículo inferior y los pedúnculos cerebelosos superiores. Con la administración de contraste hubo un realce micronodular y lineal en la superficie superior y medial del hemisferio cerebeloso derecho; el tratamiento con rituximab se consideró en este estadio. (1D) Ocho años después del inicio, en las secuencias T2 se observa hiperintensidad con contornos mal definidos en la interfase entre el vermis superior y el pedúnculo cerebeloso superior izquierdo, con la administración de contraste se observó un realce anular incompleto en el pedúnculo comprometido, y un realce micronodular en el vermis superior y en el núcleo dentado izquierdo, al igual que en el pedúnculo cerebeloso superior derecho.

**Fuente:** elaboración propia.

gos son similares a los de otros reportes, donde la inmunoterapia crónica no previno el compromiso del tallo en algunos pacientes (2). Diferentes cohortes de pacientes utilizando rituximab frecuentemente presentaron recaídas temprana (5), representando un reto al enfoque terapéutico de esta patología. Dada la falta de evidencia, es difícil definir cuándo considerar falla terapéutica y qué esquemas alternativos aplicar en estos escenarios (6).

En el caso de este paciente, que se presentó con encefalitis de tallo recurrente, los criterios de McDonald

de 2010 y 2017 (7, 8) para esclerosis múltiple no se cumplieron. Adicionalmente, las bandas oligoclonales y los AQP4-IgG fueron negativos en el curso de la enfermedad y, teniendo en cuenta que el 42% de los pacientes AQP4-IgG negativos tienen MOG-IgG (9), se mantuvo como diagnóstico presuntivo MOGAD a la luz del curso fluctuante, la buena respuesta a esteroides y la afectación predominante del tallo y el nervio óptico. Finalmente, la disponibilidad de la prueba para anticuerpos anti-MOG positivos confirmó el diagnóstico. A pesar de que los bajos títulos del examen pueden generar dudas sobre el diagnós-

tico, Banwell et al. recientemente propusieron unos nuevos criterios diagnósticos que incluyeron bajos títulos de MOG-IgG (4). Un grupo de neurólogos de adultos y niños, neuroinmunólogos e investigadores, propusieron un esquema diagnóstico para el paciente con bajos títulos de anticuerpos anti-MOG con ensayo basado en células vivas y fijadas. Para hacer el diagnóstico de MOGAD en presencia de títulos bajos se requiere seronegatividad de AQP4-IgG y la

presencia de al menos una característica clínica de soporte (4) (tabla 2), y ambas características estaban presentes en el paciente de este caso clínico. Cabe resaltar que la paciente no tuvo líquido cefalorraquídeo (LCR) inflamatorio, contrario a lo evidenciado en la literatura en pacientes con afectación de tallo (pleocitosis en el 78% de lo reportado en la literatura) (2).

**Tabla 2. Criterios clínicos de soporte en paciente con títulos bajos**

Neuritis óptica	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Afectación clínica bilateral</li> <li>● Afectación longitudinalmente extensa (&gt; 50% longitud)</li> <li>● Realce perineural</li> <li>● Edema de disco óptico</li> </ul>
Mielitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Longitudinalmente extensa (&gt; 3 niveles)</li> <li>● Lesión central o signo de la H</li> <li>● Lesión del cono medular</li> </ul>
Síndrome hemisférico o de tallo	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hiperintensidades T2 de sustancia blanca múltiples, mal definidas de localización supra e infratentorial</li> <li>● Afectación de sustancia gris profunda</li> <li>● Hiperintensidades T2 mal definidas de puentes, pedúnculo cerebeloso medio o bulbo</li> <li>● Lesiones corticales con o sin realce y realce meníngeo agregado</li> </ul>

**Fuente:** adaptado de (4).

Si bien los anticuerpos anti-MOG se reportaron inicialmente en el espectro de la neuromielitis óptica, la evidencia de la afectación del tallo ha ido en aumento, representando un posible factor de riesgo para un curso severo de la enfermedad. Consecuentemente, este caso resalta la importancia de evaluar los anticuerpos anti-MOG en pacientes con encefalitis de tallo, especialmente cuando tienen buena respuesta a esteroides y ante la presencia de un curso atípico a diferencia de otros diagnósticos diferenciales.

### Conclusiones

La enfermedad asociada con anticuerpos MOG presenta un compromiso del tallo en el 30% de los pacientes (2). Este compromiso tiende a ser bilateral y de gran tamaño, sus manifestaciones clínicas son diversas y pueden asemejar otras patologías como EM y NMOSD seropositiva (2). Un buen diagnóstico diferencial en pacientes con encefalitis de tallo, especialmente cuando presentan buena respuesta a

esteroides y presentan un curso atípico, debe hacer sospechar compromiso por MOGAD.

**Contribuciones de los autores.** Julián Llano Piedrahíta: investigación, metodología y escritura (revisión y edición del manuscrito); Sergio Taborda Holguín: curaduría de los datos, investigación, escritura del borrador original, revisión y edición del manuscrito; José Luis Ascencio Lancheros: curaduría de los datos, análisis formal, metodología, software, revisión y edición del manuscrito; Cesar Augusto Franco Ruiz: investigación, conceptualización, revisión y edición del manuscrito.

**Conflicto de intereses.** Los autores no declaran ningún conflicto de interés asociado con la investigación, autoría o publicación del presente artículo.

**Financiación.** Los autores no recibieron apoyo económico para este artículo.

**Implicaciones éticas.** Los autores declaran

que el consentimiento informado por escrito se obtuvo de la paciente, en concordancia con la Declaración de Helsinki.

## Referencias

1. 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;15(1):134. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1144-2>
2. Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, Pitarokoili K, Borisow N, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement – frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):281. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0719-z>
3. 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;46(5):312–8. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2019.06.001>
4. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *The Lancet Neurology*. 2023;22(3):268–82. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00431-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00431-8)
5. Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, Pardo S, Gornall M, Cicconi S, et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: an international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102251. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102251>
6. Whittam DH, Karthikeyan V, Gibbons E, Kneen R, Chandratre S, Ciccarelli O, et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. *J Neurol*. 2020;267(12):3565–77. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10026-y>
7. Polman, CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol*. 2011;69(2): 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
8. Thompson AJ, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17(6): 162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30168-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30168-6)
9. Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, Linaker S, Solomon T, Das K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol*. 2017;264(10):2088–94. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8596-7>