

Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de enfermedad asociada a anti-MOG en pacientes pediátricos

Clinical, therapeutic and evolutionary characteristics of anti-MOG-associated disease in pediatric patients

Características clínicas, terapêuticas e evolutivas da doença associada a anti-MOG em pacientes pediátricos

Florencia Pérez¹, Aroldo Morón¹, Virginia Pedemonte², Alfredo Cerisola³, Gabriel González⁴

Resumen

Introducción: las enfermedades inflamatorias desmielinizantes constituyen un amplio espectro de enfermedades con compromiso del sistema nervioso central. Dentro de ellas se ubica la enfermedad asociada a anticuerpos contra la glucoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOGAD). Esta incluye síndromes con compromiso de sustancia blanca y gris. MOGAD se diagnostica mediante anticuerpos anti-MOG, el tratamiento de elección es la inmunoterapia, presentando un buen pronóstico en la mayoría de los casos, aunque algunas formas recidivantes requieren tratamiento de mantenimiento.

Objetivos: describir las características clínicas, los tratamientos realizados y la evolución de un grupo de niños con diagnóstico de MOGAD atendidos en el Servicio de Neuropediatría del Centro Hospitalario Pereira Rossell entre enero de 2022 y junio de 2024.

Metodología: estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, basado en historias clínicas de 14 pacientes con MOGAD.

Resultados: se incluyeron 14 pacientes (6 niñas y 8 niños) de 2 a 14 años, con una media de 8,7 años al momento del diagnóstico. Los fenotipos clínicos fueron: encefalomiелitis diseminada aguda (n=1), miелitis transversa extensiva (n=4), espectro de neuromiелitis óptica (n=4), encefalitis (n=4) y síndrome neurológico monofocal (n=1). Todos los pacientes recibieron metilprednisolona endovenosa, siendo este el único tratamiento en diez casos. Dos pacientes, además, requirieron plasmaféresis, uno inmunoglobulina intravenosa (IGIV), y otro, plasmaféresis, IGIV y rituximab. Cuatro pacientes presentaron recaídas, tres con neuritis óptica. Dos fueron tratados con azatioprina y dos con rituximab. Un paciente permanece con inmunosupresión debido a la gravedad inicial.

1. Asist. Clínica. Unidad Académica Neuropediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Prof. Adj. Unidad Académica Neuropediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Prof. Agdo. Unidad Académica Neuropediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

4. Prof. Director. Unidad Académica Neuropediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

Unidad Académica Neuropediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

Trabajo inédito. El presente trabajo no ha sido publicado previamente, ni ha sido enviado a otras revistas o medios de divulgación, tampoco ha sido sometido antes o simultáneamente a consideración de otras publicaciones.

Declaramos no tener conflictos de intereses. Declaramos no tener relaciones financieras o de otro orden que pudiesen causar conflictos de intereses.

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética. Facultad de Medicina. UDELAR.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 26 agosto 2024.

Fecha aprobado: 24 febrero 2025.

Conclusiones: MOGAD es una enfermedad desmielinizante con variados fenotipos clínicos. Requiere un alto índice de sospecha, existiendo un biomarcador específico y sensible. Habitualmente la respuesta al tratamiento es buena, con pocas recaídas y baja tasa de secuelas neurológicas.

Palabras clave: Enfermedad Asociada a Anticuerpos Contra la Glucoproteína de Oligodendrocito de Mielina Niño

Summary

Introduction: inflammatory Demyelinating Diseases include a broad spectrum of diseases involving the central nervous system. Among them, Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD) includes syndromes affecting both white and gray matter. MOGAD is identified through anti-MOG antibodies and is treated with immunotherapy, generally presenting a good prognosis in most cases, although some relapsing forms require prolonged treatment.

Objectives: describe the clinical characteristics, treatments administered, and outcomes of a group of children diagnosed with MOGAD, treated at the Pediatric Neurology Service of the Centro Hospitalario Pereira Rossell between January 2022 and June 2024.

Methodology: observational, descriptive, retrospective study based on the clinical records of 14 patients with MOGAD.

Results: we included 14 patients (6 girls and 8 boys) aged 2 to 14 years, with a mean age of 8.7 years. The clinical phenotypes were: acute disseminated encephalomyelitis (n=1), extensive transverse myelitis (n=4), neuromyelitis optica spectrum (n=4), encephalitis (n=4), and monofocal neurological syndrome (n=1). All received intravenous methylprednisolone, which was the only treatment in 9 cases. Two patients additionally required plasmapheresis, one intravenous immunoglobulin (IVIG), and

another plasmapheresis, IVIG, and rituximab. Four patients relapsed, three with optic neuritis. Two were treated with azathioprine and two with rituximab. One patient remains under immunosuppression due to the initial severity.

Conclusions: MOGAD is a demyelinating disease with varied clinical phenotypes. It requires a high level of suspicion, with a specific and sensitive biomarker available. The response to treatment is generally good, with few relapses and a low rate of neurological sequelae.

Key words: Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease Child

Resumo

Introdução: as doenças inflamatórias desmielinizantes constituem um amplo espectro de doenças com comprometimento do sistema nervoso central. Dentro delas, encontra-se a doença associada a anticorpos contra a glicoproteína da mielina dos oligodendrócitos (MOGAD). Esta inclui síndromes com comprometimento de substância branca e cinzenta. A MOGAD é diagnosticada mediante anticorpos anti-MOG; o tratamento de eleição é a imunoterapia, apresentando um bom prognóstico na maioria dos casos, embora algumas formas recidivantes requeiram tratamento de manutenção.

Objetivos: descrever as características clínicas, os tratamentos realizados e a evolução de um grupo de crianças com diagnóstico de MOGAD atendidas no Serviço de Neuropediatria do Centro Hospitalar Pereira Rossell entre janeiro de 2022 e junho de 2024.

Metodologia: estudo observacional, descritivo, retrospectivo, baseado em prontuários clínicos de 14 pacientes com MOGAD.

Resultados: foram incluídos 14 pacientes (6 meninas e 8 meninos) de 2 a 14 anos, com uma média de 8,7 anos no momento do diagnóstico. Os fenótipos clínicos foram: encefalomielite disseminada aguda (n=1), mielite transversa

extensiva (n=4), espectro de neuromielite óptica (n=4), encefalite (n=4) e síndrome neurológica multifocal (n=1). Todos os pacientes receberam metilprednisolona endovenosa, sendo este o único tratamento em 10 casos. Dois pacientes adicionalmente necessitaram de plasmaférese, um imunoglobulina intravenosa (IGIV), e outro plasmaférese, IGIV e rituximabe. Quatro pacientes apresentaram recaídas, três com neurite óptica. Dois foram tratados com azatioprina e dois com rituximabe. Um paciente permanece com imunossupressão devido à gravidade inicial.

Conclusões: a MOGAD é uma doença desmielinizante com variados fenótipos clínicos. Requer um alto índice de suspeita, existindo um biomarcador específico e sensível. Habitualmente a resposta ao tratamento é positiva, com poucas recaídas e baixa taxa de sequelas neurológicas.

Palavras chave: Doença Associada a Anticorpos Contra a Glicoproteína de Oligodendrócitos da Mielina Criança

Introducción

Las patologías desmielinizantes son un espectro de enfermedades inmunomediadas que afectan al sistema nervioso central dentro de las que se destacan: esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), neuritis óptica (ON), miелitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE) y espectro de neuromielitis óptica (NMOSD). Estas enfermedades son un desafío diagnóstico, ya que pueden evolucionar de un fenotipo a otro, pudiendo presentar diversidad de manifestaciones clínicas según el área afectada. Actualmente existen anticuerpos específicos que funcionan como biomarcadores útiles para identificar la etiología en cada caso⁽¹⁻⁴⁾.

Los anticuerpos contra la glucoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (Ac-antiMOG) se dirigen a MOG, el cual representa solo el 0,5% de la mielina y se expresa en la membrana plasmática de los oligodendrocitos, siendo muy específica e inmunogénica⁽⁵⁻⁷⁾.

Los Ac-antiMOG generan un espectro de síndromes desmielinizantes muy frecuentes en la edad pediátrica, configurando en sí mismos una entidad propia e independiente nombrada enfermedad asociada a anticuerpos MOG (MOGAD).

El tratamiento se basa en inmunoterapia, en los eventos agudos se indica escalonadamente el uso de corticoides endovenosos, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa (IGIV), el tratamiento de mantenimiento crónico debe ser individualizado en cada caso, pudiendo usarse glucocorticoides orales (GCO), azatioprina (AZA), micofenolato de mofetilo (MMF), inmunoglobulinas (IGIV) y rituximab (RTX)⁽¹⁾.

El pronóstico generalmente es favorable, presentando una recuperación completa en la mayoría de los casos. Sin embargo, esta evolución depende de la severidad de la presentación inicial y las recaídas^(8,9).

La justificación teórica en la que se engloba este trabajo se basa en la ausencia de estudios en el ámbito nacional que describan esta patología. El objetivo es señalar las características clínicas, los tratamientos realizados y la evolución de un grupo de niños con diagnósticos de MOGAD atendidos en el Servicio de Neuropediatría del Centro Hospitalario Pereira Roselle (CHPR), entre enero de 2022 y junio de 2024.

Metodología

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, tipo reporte de casos, basado en la revisión de las historias clínicas de todos los pacientes con criterios diagnósticos de MOGAD atendidos en el Servicio de Neuropediatría del CHPR, entre enero de 2022 y junio de 2024. Se analizaron las manifestaciones clínicas, resultados de estudios paraclínicos y la neuroimagen.

Resultados

Se incluyeron 14 pacientes diagnosticados con MOGAD con clínica y resonancia magnética (RM) (Figura 1) compatible con un síndrome desmielinizante agudo y Ac-antiMOG positivos. Para la búsqueda de anticuerpos se utilizaron ensayos basados en células (CBA) prefijados en suero. En todos los casos el estudio de neuroimagen utilizado fue la RM de cráneo con enfoque de órbita y médula total con contraste. Además, se descartaron otras causas infecciosas, así como otras etiologías desmielinizantes.

Los fenotipos clínicos de presentación fueron MTLE, espectro NMOSD, encefalitis, ADEM y síndrome neurológico multifocal. Un niño presentaba obesidad como antecedente personal y otra niña hipocusia y cataratas congénitas (caso 2 y caso 14,

respectivamente). Cuatro niños cursaron infecciones banales semanas previas al debut, uno recibió inmunización para HPV 20 días previo al debut. Todos los pacientes que recibieron tratamiento utilizaron de primera línea metilprednisolona intravenosa (MTIV), cuatro pacientes requirieron tratamientos de segunda línea dada la poca respuesta al tratamiento inicial, todos los niños continuaron con GCO con descenso paulatino. Uno de los niños presentó un brote, reinstalando los síntomas en contexto de descenso de GCO, cuatro pacientes presentaron recaída, en estos casos se realizó nuevo ciclo de MTIV con buena respuesta, continuando luego con GCO. Los pacientes con enfermedad recurrente se mantuvieron con AZA o rituximab. En un paciente con clínica severa al debut también se inició rituximab de mantenimiento, sin recaídas a la fecha. Trece pacientes presentaron una recuperación completa luego del primer evento, un paciente presentó una lenta recuperación (fenotipo MLTE) persistiendo a los seis meses con una paresia leve distal simétrica. En las tablas 1 a 4 se realiza la descripción sintetizada de cada caso, incluyendo información complementaria y comparativa.

Discusión

Recientemente ha surgido gran interés en el papel de los Ac-antiMOG como marcador de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) dada su alta especificidad (hasta 98% - 100%) e inmunogenicidad^(5,10). Esta entidad presenta una mayor incidencia en pacientes pediátricos, ocupando el 40% de los casos de síndromes desmielinizantes en este grupo etario versus 20% en población adulta⁽¹¹⁾.

Clásicamente se describen fenotipos clínicos MOGAD tales como: ADEM en 45%, ON en 30%, MTLTE en 11% y fenotipo similar a NMOSD 4,5%. Más recientemente se han descrito otros fenotipos, como la encefalitis, leucodistrofias-like, desmielinización central y periférica combinada y fenotipos no clasificables, estos últimos representan el 9,5% de los casos⁽¹⁾. La patología tiene como base un mecanismo inmunomediado dado por la presencia de los anticuerpos mencionados, pero se desconoce el mecanismo gatillador, estimándose cualquier entidad que desencadene una cascada inflamatoria exacerbada, destacándose las infecciones virales.

Tabla 1. Resumen fenotipo clínico, exámenes complementarios, tratamiento y evolución de niños con fenotipo MTLTE. MTLTE: mielitis transversa longitudinalmente extensa; PEV: potenciales evocados visuales; MTIV: metilprednisolona intravenosa; IGIV: inmunoglobulina intravenosa.

Edad	Caso 1 11 años	Caso 2 14 años	Caso 3 9 años	Caso 4 10 años
Signos y síntomas	Paraparesia flácida, dolor de miembros inferiores y retención aguda de orina	Paraparesia flácida, retención aguda de orina	Paraparesia flácida de miembros inferiores y retención aguda de orina	Cefalea. Dolor lumbar. Retención aguda de orina
RM de cráneo y órbita	Normal	Figura 1G	Normal	Figura 1N
RM de médula	Figura 1A	Figura 1G	Figura 1K	Figura 1N
Paraclínica general a destacar	- LCR: Hiperproteínorraquia - Ac-antiAQP4: (-) - PEV normales	-LCR Hiperproteínorraquia	- LCR hiperproteínorraquia - BOC (-) - Ac AQP4 (-)	-Ac AQP4 (-) - LCR: Hiperleucocitosis. Proteínas normales.
Ac-antiMOG	Positivos 1:100	Positivos 1:40 pos-MTIV	Positivos 1:100	Positivos 1:1000
Tratamiento inicial	- 5 bolos de MTIV - 5 ciclos de plasmaferesis	- 10 bolos de MTIV - 6 ciclos de plasmaferesis - IGIV	- 10 bolos de MTIV - IGIV	5 bolos de MTIV
Tratamiento de mantenimiento	No	Rituximab	No	No
Presencia de brote o recaída	Brote en contexto de descenso de GCO	No	No	No

Tabla 2. Resumen fenotipo clínico, exámenes complementarios, tratamiento y evolución de niños con fenotipo NMOSD. NMOSD: espectro de neuromielitis óptica; PEV: potenciales evocados visuales; MTIV: metilprednisolona intravenosa; IGIV: inmunoglobulina intravenosa.

Edad	Caso 5 9 años	Caso 6 3 años	Caso 7 6 años	Caso 8 12 años
Signos y síntomas	Paraparesia flácida de miembros inferiores y retención aguda de orina	Ataxia aguda	Disminución de AV y cefalea	Pérdida de visión ojo izquierdo y paraparesia de MMII
RM de cráneo y órbita	Figura 1B	Figura 1C	Figura 1J	Figura 1M
RM de médula	Figura 1B	Figura 1C	Figura 1J	Figura 1M
Paraclínica general a destacar	- LCR: Hiperproteínorraquia - BOC negativas - Ac-antiAQP4: (-) - PEV normales	- LCR: normal - BOC negativas - Ac-antiAQP4 (-) - EEG normal - PEV normales	-LCR normal	- Ac AQP4 (-) - BOC (-)
Ac-antiMOG	Positivos 1:100	Positivos 1:1000	Positivos 1:100	Positivos 1:100
Tratamiento inicial	MTIV 5 días	MTIV 5 días	MTIV 5 días	MTIV 10 días
Tratamiento de mantenimiento	No	No	No	No
Presencia de brote o recaída	No	No	No	No

Tabla 3. Resumen fenotipo clínico, exámenes complementarios, tratamiento y evolución de niños con fenotipo encefalitis. ADEM: encefalomiелitis diseminada aguda; PEV: potenciales evocados visuales; MTIV: metilprednisolona intravenosa; IGIV: inmunoglobulina intravenosa.

Edad	Caso 9 10 años	Caso 10 2 años	Caso 11 9 años	Caso 12 7 años
Fenotipo	Encefalitis	Encefalitis	Encefalitis	Encefalitis focal. ON
Signos y síntomas	Fiebre, cefalea, ataxia aguda y alteración de estado de conciencia	Fiebre, ataxia, convulsiones y alteración de estado de conciencia	Fiebre, alteración del estado de conciencia, convulsiones	Cefalea hemisférica. Crisis epiléptica focal. Disminución de agudeza visual
RM de cráneo y órbita	Figura 1D	Figura 1E	Figura 1H	Figura 1I
RM de médula	Normal	Normal	Normal	Normal
Paraclínica general a destacar	- LCR: Hiperproteínorraquia - PEV normales	- LCR: Hiperproteínorraquia - PEV normales	-LCR: normal	-LCR: Hiperproteínorraquia
Ac-antiMOG	Positivos 1:100	Positivos 1:1000	Positivos 1:40	Positivos 1/10.000
Tratamiento inicial	8 bolos de MTIV	5 bolos de MTIV	3 bolos de MTIV	- 10 bolos MTIV - Plasmaferesis
Tratamiento de mantenimiento	AZA	AZA	No	Rituximab
Presencia de brote o recaída	Recaída a los tres meses del evento inicial. Fenotipo neuritis óptica	Recaída en contexto de descenso de GCO	No	Recaída ON, se inicia rituximab, presenta nueva recaída con síntomas inespecíficos (mareo y vómitos) con RM de encefalitis

Tabla 4. Resumen fenotipo clínico, exámenes complementarios, tratamiento y evolución de niños con fenotipo ADEM y síndrome focal neurológico. ADEM: encefalomielitis diseminada aguda; PEV: potenciales evocados visuales; MTIV: metilprednisolona intravenosa; IGIV: inmunoglobulina intravenosa.

Edad	Caso 13 2 años	Caso 14 11 años
Fenotipo	ADEM	Síndrome focal neurológico
Signos y síntomas	Disminución agudeza visual bilateral, ataxia, convulsiones y alteración de conciencia	Hemiparesia derecha
RM de cráneo y órbita	Figura 1F	Figura 1L
RM de médula	Normal	Figura 1L
Paraclínica general a destacar	- LCR: Hiperproteíorraquia - PEV normales	LCR: Hiperproteíorraquia - Ac AQP4 (-) - BOC (-)
Ac-antiMOG	Positivos 1:1000	Positivos 1:100
Tratamiento inicial	5 bolos de MTIV	5 bolos de MTIV
Tratamiento de mantenimiento	AZA	Rituximab
Presencia de brote o recaída	Recaída en contexto de descenso de GCO	Recaída. ON a los 4 meses de haber retirado corticoides

Presentamos 14 pacientes con edades comprendidas entre 2 y 14 años. Como posible mecanismo gatillador, en 6/14 pacientes existió un proceso infeccioso en al menos dos semanas previas al inicio del MOGAD, y en uno actualización del esquema de vacunación, situación similar a la reportada en otras publicaciones, donde las casuísticas identifican un pródromo infeccioso en un tercio de los casos^(1,12). En cuanto a las manifestaciones clínicas el fenotipo fue variado, 4 tuvieron encefalitis, 4 NMOSSD, 4 MTLE, 1 un fenotipo monofocal y 1 ADEM. Está descrito que el fenotipo predominante en niños en MOGAD es el ADEM en 45,6%, seguido de ON 29,6%, MTLE 11,2%, NMOSSD 4,3% y otros fenotipos con 9,5%⁽¹⁾. Los criterios diagnósticos de MOGAD se describen en la tabla 5.

Ocho casos presentaron hiperproteíorraquia, hallazgo habitual junto con pleocitosis en los síndromes desmielinizantes, el cual puede ser más marcado en MOGAD^(1,13). En los pacientes con fenotipo MTLE y similar NMOSSD se buscó como diagnóstico diferencial los anticuerpos contra acuaporina 4 (Ac-anti AQP4), los cuales fueron negativos. En los pacientes en los que se buscaron BOC, fueron negativas, estando descrita la positividad en MOGAD entre 7%-11%⁽¹⁴⁾. En cuanto a las técnicas para la determinación de Ac-antiMOG, éstas han evolucionado en los últimos años. Actualmente se buscan anticuerpos

contra epítomos conformacionales mediante CBA en células prefijadas a nivel comercial y vivas en centros de investigación, siendo estas últimas más sensibles y específicas. El suero es la muestra de elección para el estudio de MOG, dado que la producción del anticuerpo es de origen sistémico y no intratecal, por lo que la búsqueda del anticuerpo en LCR, en general, arroja resultados negativos. Se consideran positivos títulos en suero mayores a 1:160 en CBA por inmunofluorescencia (IF)^(13,14). En nuestros pacientes la determinación de anticuerpos se realizó por citometría de flujo (FACS) en CBA prefijadas. En una reciente publicación se demostró que los valores iguales o mayores a 1:100 obtenidos por FACS CBS prefijadas son comparables a los estudios con IF⁽¹⁵⁾; en esta serie la mayoría de los casos cumplieron con este criterio de positividad; en los casos 7 y 8, en donde el resultado fue menor a este valor (positivo débil), se confirmó el diagnóstico por cumplir criterios secundarios establecidos en el consenso 2023⁽¹⁶⁻²¹⁾.

En la neuroimagen se observan imágenes inflamatorias, hiperintensas en T2 y FLAIR, el realce con gadolinio en MOGAD es menos frecuente y, si está presente, a menudo es más difuso que en EM o en enfermedad por AQP4. En ADEM se presenta con lesiones grandes y mal delimitadas de sustancia blanca supra y/o infratentoriales (Figura 1 F). En ON se presenta frecuentemente con afectación bilateral, extensa

Figura 1. Hallazgos en resonancia magnética:

- A) RM médula, corte sagital, secuencia T2, hiperintensidad de T3 al cono medular y signo de la H en corte axial.
- B) RM cráneo, corte axial, secuencia FLAIR, lesiones hiperintensas en sustancia blanca supratentorial. RM medular, corte sagital en T2, hiperintensidad desde t1-t6 y cono medular con signo de la H en corte axial.
- C) RM médula, corte sagital, secuencia T2, hiperintensidad C5-T1 con signo de la H en corte axial. RM cráneo, corte sagital y axial, secuencia FLAIR, múltiples lesiones hiperintensas córtico-subcorticales, gangliobasales y de tronco encefálico.
- D) RM cráneo, corte axial, secuencia FLAIR, áreas parcheadas mal definidas hiperintensas a nivel de cortical frontal, núcleo lenticular, caudado e insular bilateral.
- E) RM cráneo, secuencia FLAIR, corte axial, áreas parcheadas mal definidas hiperintensas a nivel de cortical frontoparietal bilateral.
- F) RM cráneo, cortes axiales y sagital, secuencia FLAIR, áreas mal definidas hiperintensas en la sustancia blanca supratentorial frontoparietal bilateral y ganglio basal a predominio derecho.
- G) Lesión a nivel cervical entre los niveles C4 - C5 a C6 - C7, de alta señal en T2 con ensanchamiento medular asociado. RM cráneo secuencia FLAIR múltiples lesiones focales de la sustancia blanca supratentorial, frontoparietales bilaterales. H) RM cráneo en secuencia T2 FLAIR, hiperintensidad bitemporal.
- I) RM cráneo, secuencia T2 FLAIR, hiperintensidad cortical frontoparietal derecha. Hiperintensidad bitalámica. Hiperintensidad a nivel de nervio óptico izquierdo.
- J) Protrusión en ambas pupilas ópticas, aumento de señal en T2 y realce de nervio óptico izquierdo desde el sector retrobulbar hasta su porción intracraneana. Médula: áreas de aumento de señal en T2 que se extienden desde C3 - C4 a C6 - C7.
- K) Aumento de la señal en T2 a nivel del cordón medular cervical, parcheadas, de longitud intermedia, se extiende desde C3 - C4 a C6 - C7.
- L) Estudio limitado por artificios. Hiperintensidad T2 y flair bifrontal y sector dorsal de protuberancia, con compromiso de cuerpo calloso. Confluente y mal delimitado. No restringe en difusión. Realce medular C4 - C5 y cola de caballo.
- M) Secuencia T1 con gadolinio muestra realce del nervio óptico izquierdo. STIR de columna cérvico-dorsal muestra aumento de señal de varios segmentos vertebrales.
- N) Hiperintensidad en T2/flair bitalámicas. Lesión medular longitudinalmente extensa con distribución central y compromiso de cono terminal.

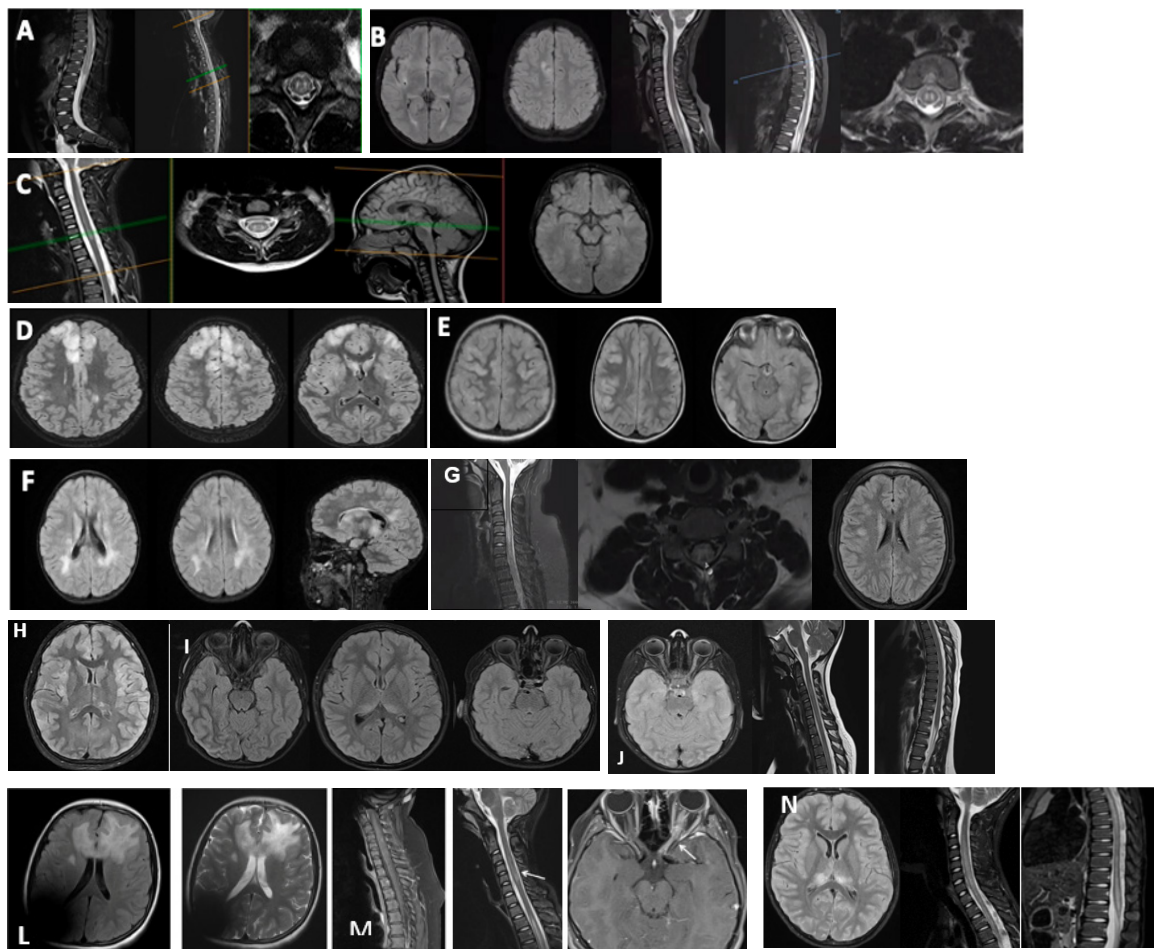


Tabla 5. Criterios diagnósticos MOGAD sugeridos en el último consenso 2023.

Lancet Neurol 2023; 22: 268–82

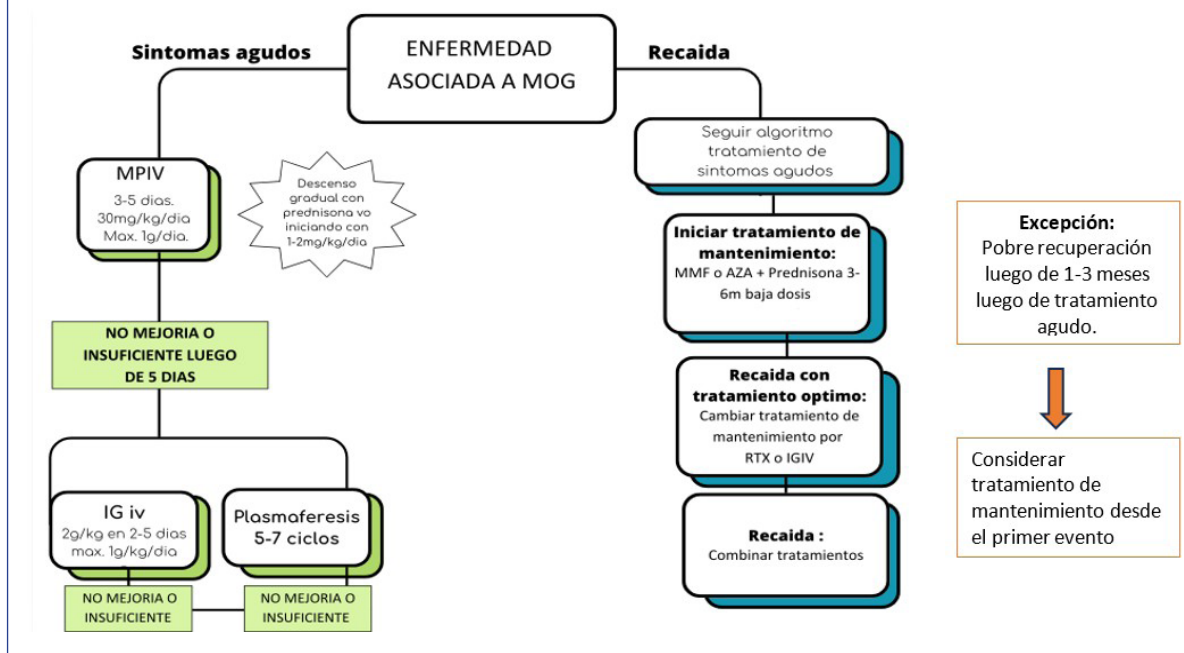
A) Presentación clínica del evento desmielinizante		Neuritis óptica Mielitis ADEM Déficit monofocal o poli focal Síntomas de tronco o cerebeloso Encefalitis cortical en general con crisis epilépticas	
B) MOG – IgG test positivo	Ensayo basado en células: suero	Claramente positivo ----- Positivo “leve” Positivo sin reporte de títulos Negativo, pero positivo en LCR	No requiere criterios adicionales ----- + AQP4- IgG seronegativo + Al menos un criterio adicional clínico o imagenológico
Hallazgos clínicos y de RM que apoyan el diagnóstico	Neuritis óptica	- Compromiso bilateral simultaneo - Compromiso longitudinal (>50% de la longitud del nervio) - Realce peri neural de la vaina - Papiledema	
	Mielitis	- Mielitis longitudinal extensa - Signo de “H” central - Compromiso de cono	
	Síndrome cerebral o de tronco	- Lesiones hiperintensas en T2 supratentoriales y usualmente también infratentoriales. Compromiso de protuberancia, pedúnculos cerebrales o medula. - Compromiso de SG profunda - Lesión cortical con realce meníngeo.	
C) Exclusión de otros diagnósticos más probables incluida la MS			

y a predominio anterior del nervio óptico, a diferencia de AQP4 donde suele haber compromiso del quiasma, y de EM donde la afectación suele ser unilateral y corta. La MTLE se caracteriza por lesiones en tres o más segmentos medulares continuos, afectación del cono medular y compromiso central con signo de la H, tal como lo observamos en tres de nuestros pacientes (Figura 1 A, B, C y G); a diferencia de lo que se observa en la enfermedad por AQP4, donde a nivel encefálico se presentan lesiones en la zona periventricular, sustancia gris periacueductal y zona del tronco adyacente al cuarto ventrículo siguiendo un patrón en las áreas ricas en receptores de AQP4^(1,16). Por su parte, en la EM

son más comunes las lesiones múltiples, de segmentos cortos y con compromiso lateral^(1,16). Últimamente se ha descrito un nuevo fenotipo que se presenta con un cuadro de encefalitis que afecta predominantemente la sustancia gris cortical con o sin afectación gangliobasal y talámica simétrica o asimétrica^(1,13,16), de esta última presentamos cuatro pacientes (Figura 1 D, E, H, I).

En cuanto al tratamiento del MOGAD, en los eventos agudos la inmunoterapia se basa en el uso escalonado de MTIV, plasmaféresis e IGIV, considerando posteriormente el uso de GCO (Figura 2)⁽¹⁷⁾. En esta serie, el 100% recibió MTIV, cinco pacientes requirieron tratamiento de segunda línea optando por IGIV y

Figura 2. Algoritmo de tratamiento en MOGAD. Adaptación de Bruijstens A, Wendel E, Lechner C, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 e Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders, European Journal of Paediatric Neurology.



plasmaféresis. La respuesta al tratamiento del evento agudo se analizó en una cohorte retrospectiva, principalmente de pacientes adultos con MOGAD, en donde el 50% presentaron una recuperación completa y 44% recuperación parcial tras el uso de MTIV⁽¹⁸⁾, datos similares se observaron en MOGAD pediátrico⁽¹⁹⁾.

La presencia de fenotipos recidivantes de MOGAD en pediatría varía de 22% a 60%, siendo el principal factor la persistencia de Ac-antiMOG a largo plazo⁽¹³⁾. Se define como recaída a un nuevo episodio clínico acompañado de evidencia radiológica según el subtipo de MOGAD, que aparece al menos un mes después del último evento, mientras que brote se definió como la recurrencia de los síntomas dentro del mes del último episodio (hasta tres meses si es ADEM)⁽¹⁾. En los casos presentados, un niño tuvo brotes relacionados con el descenso de los GCO, cinco niños tuvieron recaída, con buena evolución posterior.

Las terapias de mantenimiento utilizadas para la prevención de recaídas en MOGAD se detallan en la figura 2⁽¹⁷⁾. Estos tratamientos se reservan para casos multifásicos o pacientes con mala respuesta al tratamiento agudo⁽¹⁷⁾. En nuestra serie de casos, cuatro pacientes presentaron recaídas, se les indicó tratamiento de mantenimiento con AZA o rituximab, mientras que

un paciente recibió rituximab de mantenimiento debido a la presentación clínica severa al debut.

En la bibliografía reportada se destaca que 75% a 96% de los pacientes tienen recuperación completa tras el tratamiento⁽²⁰⁾. En concordancia con esto, en nuestra serie, un único paciente presentó una paresia distal de miembros inferiores como secuela neurológica.

Conclusiones

MOGAD es una enfermedad desmielinizante de mecanismo inmunomediado. Es una entidad emergente, poco prevalente, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas que dan origen a diversos fenotipos.

Requiere de un alto índice de sospecha clínica, existiendo un biomarcador específico y sensible: el Ac-antiMOG. Destacamos la importancia de éste, siendo la muestra de elección para su estudio el suero. Actualmente la técnica válida para su búsqueda es mediante CBA con títulos igual o mayores a 1:100 por FACS o < 1:100, pero asociado a criterios secundarios y negatividad de AQP4.

Su diagnóstico precoz y tratamiento oportuno habitualmente presenta una buena respuesta sin necesidad de terapias de mantenimiento y en la mayoría de los casos sin dejar secuelas neurológicas.

Referencias bibliográficas

1. Bruijstems A, Lechner C, Flet L, Deiva K, Neuteboom R, Hemingway C, et al. 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; 29:2-13. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.10.006.
2. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, Arnold D, Magalhaes S, Wambersa K, et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology* 2009; 72(3):232-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000339482.84392.bd.
3. Krupp L, Tardieu M, Amato M, Banwell B, Chitnis T, Dale R, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013; 19(10):1261-7. doi: 10.1177/1352458513484547.
4. Ketelslegers I, Catsman C, Neuteboom R, Boon M, van Dijk K, Eikelenboom M, et al. Incidence of acquired demyelinating syndromes of the CNS in Dutch children: a nationwide study. *J Neurol* 2012; 259(9):1929-35. doi: 10.1007/s00415-012-6441-6.
5. Reindl M, Di Pauli F, Rostásy K, Berger T. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat Rev Neurol* 2013; 9(8):455-61. doi: 10.1038/nrneurol.2013.118.
6. Brunner C, Lassmann H, Waehndt T, Matthieu J, Lington C. Differential ultrastructural localization of myelin basic protein, myelin/oligodendroglial glycoprotein, and 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase in the CNS of adult rats. *J Neurochem* 1989; 52(1):296-304. doi: 10.1111/j.1471-4159.1989.tb10930.x.
7. Hemmer B, Archelos J, Hartung H. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(4):291-301. doi: 10.1038/nrn784.
8. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall M, Raza N, Everett R, Roca A, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain* 2017; 140(12):3128-38. doi: 10.1093/brain/awx276.
9. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, Nguyen T, Merheb V, Fung V, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(2):127-37. doi: 10.1136/jnnp-2017-316880.
10. Hennes E, Baumann M, Lechner C, Rostásy K. mog spectrum disorders and role of mog-antibodies in clinical practice. *Neuropediatrics* 2018; 49(1):3-11. doi: 10.1055/s-0037-1604404.
11. Hacohen Y, Absoud M, Deiva K, Hemingway C, Nytrova P, Woodhall M, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies are associated with a non-MS course in children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(2):e81. doi: 10.1212/NXI.0000000000000081.
12. Sun X, Liu M, Luo X, Yuan F, Wang C, Wang S, et al. Clinical characteristics and prognosis of pediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated diseases in China. *BMC Pediatr* 2022; 22(1):666. doi: 10.1186/s12887-022-03679-3.
13. Olivé G, Armangué T. Primer episodio desmielinizante y enfermedad asociada a anticuerpos contra MOG. En: Caraballo R, Campistol J, Gonzalez G, eds. *Neuropediatría: fundamentos prácticos*. Buenos Aires: Panamericana, 2023:1075-87.
14. Armangué T, Capobianco M, de Chalus A, Laetitia G, Deiva K. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 3 - Biomarkers of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 29:22-31. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.11.001.
15. Marchionatti A, Hansel G, Avila G, Sato D. Detection of MOG-IgG in clinical samples by live cell-based assays: performance of immunofluorescence microscopy and flow cytometry. *Front Immunol* 2021; 12:642272. doi: 10.3389/fimmu.2021.642272.
16. Baumann M, Bartels F, Finke C, Adamsbaum C, Hacohen Y, Rostásy K. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 2 - Neuroimaging features of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 29:14-21. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.10.002.
17. Bruijstems A, Wendel E, 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; 29:41-53. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.10.005.
18. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarkoili K, et al. 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; 13(1):280. doi: 10.1186/s12974-016-0718-0.
19. Armangué T, Olivé G, Martínez E, Sepulveda M, Ruiz R, Muñoz M, et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2020; 19(3):234-46. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30488-0.
20. Bruijstems A, Breu M, Wendel E, Wassmer E, Lim M, Neuteboom R, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 4 - Outcome of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 29:32-40. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.10.007.
21. Banwell B, Bennett J, Marignier R, Kim H, Brilot F, Flanagan E, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol* 2023; 22(3):268-82. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00431-8.

Correspondencia: Dra. Florencia Pérez.
Correo electrónico: perezvidarteflo@gmail.com

Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio NO se encuentra disponible en repositorios de acceso libre.

Contribución de los autores

Todos los autores de este manuscrito han contribuido a la concepción y revisión crítica, y realizaron la aprobación final de la versión a publicar.

Florencia Pérez, ORCID 0009-0009-6902-0273.

Aroldo Morón, ORCID 0009-0007-7582-1662.

Virginia Pedemonte, ORCID 0009-0005-9630-3616.

Alfredo Cerisola, ORCID 0000-0003-1277-2828.

Gabriel González, ORCID 0000-0002-5985-1374.