

## Síndrome del área postrema aislado con anticuerpos anti-MOG, una asociación poco frecuente

Juan P. Paviolo<sup>a</sup>, Verónica A. Tkachuk<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología. Hospital SAMIC. Eldorado, Misiones, Argentina. <sup>b</sup> Unidad de Neuroinmunología. Servicio de Neurología. Hospital de Clínicas José de San Martín. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Juan Pablo Paviolo. Servicio de Neurología. Hospital SAMIC. Dr. Prieto, s/n. CP 3380. Eldorado, Misiones (Argentina).

E-mail: juampa\_paviolo5@hotmail.com

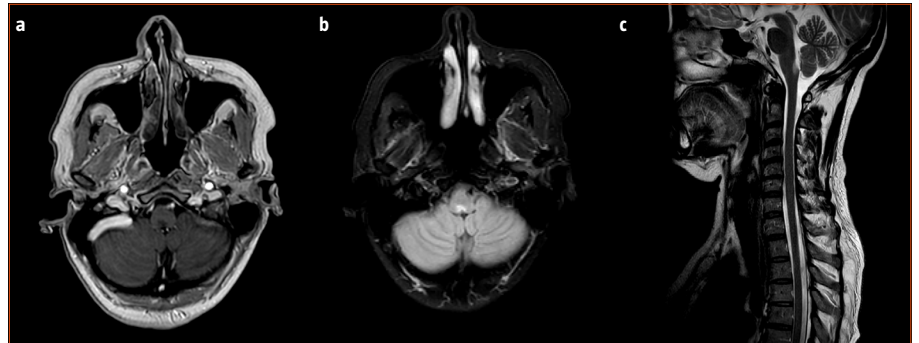
Aceptado tras revisión externa: 05.05.20.

Cómo citar este artículo: Paviolo JP, Tkachuk VA. Síndrome del área postrema aislado con anticuerpos anti-MOG, una asociación poco frecuente. *Rev Neurol* 2020; 71: 125-6. doi: 10.33588/rn.7103.2020189.

© 2020 Revista de Neurología

Las enfermedades inflamatorias desmielinizantes del sistema nervioso central son un grupo de entidades heterogéneas que abarcan cuadros monofásicos o multifásicos, con pronósticos que van desde benignos a fulminantes, y con diferentes respuestas al tratamiento. Aunque la sensibilidad y la especificidad de los criterios diagnósticos han mejorado significativamente, el diagnóstico erróneo no es infrecuente y ocurre hasta en el 10% de los casos. Los diagnósticos diferenciales son otras enfermedades neurológicas inflamatorias, en particular, el espectro de neuromielitis óptica, encefalomyelitis aguda diseminada, encefalomyelitis diseminada multifásica y síndromes desmielinizantes del sistema nervioso central atípicos [1].

La glucoproteína de la mielina del oligodendrocito (MOG) fue identificada por primera vez hace 40 años y se expresa únicamente en oligodendrocitos en el sistema nervioso central de mamíferos [2]. Los anticuerpos antiglicoproteína de la mielina del oligodendrocito (anti-MOG) se han descrito de manera variable en la esclerosis múltiple y el espectro de neuromielitis óptica. Sin embargo, el desarrollo reciente de métodos para la detección de anti-MOG altamente sensibles y específicos utilizando ensayos basados en células, junto con una nueva clasificación diagnóstica de enfermedades neuroinflamatorias, ha permitido identificar un subconjunto de pacientes con anti-MOG que expresan un fenotipo clínico distinto al de la esclerosis múltiple y al espectro de neuromielitis óptica, que se denominó enfermedades por anti-MOG



**Figura.** Resonancia magnética: en la imagen ponderada en T<sub>1</sub> se observa una lesión hipointensa del área postrema sin refuerzo con gadolinio (a), que es hiperintensa en FLAIR (b) y T<sub>2</sub> (c). No se observan lesiones en la médula espinal (c).

[3,4]. Las enfermedades por anti-MOG pueden ocurrir en todas las décadas de la vida, con un ligero predominio en las mujeres de mediana edad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la neuritis óptica, seguida de la mielitis, la encefalomyelitis aguda diseminada o una presentación similar a la encefalomyelitis aguda diseminada [2-4]. Las enfermedades por anti-MOG también pueden presentarse con ataques del troncoencefalo aislados asociados con lesiones en la resonancia magnética ubicadas en la protuberancia, el bulbo y los pedúnculos cerebelosos, y frecuentemente adyacentes al cuarto ventrículo, como el área postrema [3]. El síndrome del área postrema es la afectación neuroinflamatoria de dicha región asociada a un cuadro clínico de náuseas, vómitos e hipo intratables, descrita principalmente en el espectro de neuromielitis óptica asociado a autoanticuerpos contra los canales de la acuaporina 4 (anti-AQP4) [5].

Se presenta una paciente con síndrome del área postrema asociado a anti-MOG sin otra afectación neurológica asociada.

Mujer de 53 años sin antecedentes personales y familiares de interés. Consultó a neurología por cuadro clínico de 30 días de evolución con cefaleas, náuseas, vómitos e hipo que no respondían al tratamiento médico. Por esos síntomas realizó varias consultas a servicios de urgencias y recibió medicación sintomática. Se realizaron estudios complementarios para determinar la etiología de los síntomas, como analítica sanguínea, ecografía abdominal y endoscopia digestiva alta, que mostraron resultados normales. En la primera consulta neurológica no se observaron alteraciones en el examen físico, y se solicitaron estudios complementarios neuro-

lógicos. En la resonancia magnética cerebral se observó una lesión única hiperintensa en T<sub>2</sub>, y FLAIR e hipointensa en T<sub>1</sub>, sin refuerzo con gadolinio en el área postrema, y no se apreció otra lesión supratentorial ni en la médula (Figura). El líquido cefalorraquídeo fue normal. El perfil inmunológico para enfermedades reumatólogicas, las serologías del virus de la inmunodeficiencia humana, VDRL y hepatitis, y la prueba de anti-AQP4 fueron negativos, y la de anti-MOG mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta en las células transfectadas, positiva. El examen oftalmológico resultó normal. Con el diagnóstico de síndrome del área postrema asociado a anti-MOG se administraron pulsos de 1 g/día de metilprednisolona intravenosa durante cinco días, y luego 60 mg/día de prednisona de mantenimiento. Con este tratamiento, la paciente evolucionó favorablemente y resolvió totalmente los síntomas en 72 horas. En la actualidad, tras un año de evolución, se encuentra en tratamiento con rituximab y no presenta recaídas clínicas ni nuevas lesiones en la resonancia magnética.

La historia de afectación del área postrema por enfermedades desmielinizantes se inició en 1979, cuando McFarling y Susac notificaron tres casos de pacientes con esclerosis múltiple que presentaron hipo intratable e hipotetizaron que el reflejo del hipo podría ser desinhibido por placas de esclerosis múltiple [6]. Posteriormente, series de casos mostraron asociación del síndrome del área postrema con el espectro de neuromielitis óptica, por lo que este cuadro clínico se introdujo dentro de los últimos criterios diagnósticos de dicha entidad [7]. Se ha descrito que la afectación del área postrema ocurre de forma aislada al inicio en el 7,1-10,3%, y du-

rante el transcurso de la enfermedad en el 9,4-14,5% de los pacientes con espectro de neuromielitis óptica [8].

Las enfermedades por anti-MOG y el espectro de neuromielitis óptica con anti-AQP4 positivos tienen características clínicas superpuestas, que incluyen la neuritis óptica y la mielitis. Sin embargo, hay varias características distintivas clínicas y radiológicas de las enfermedades por anti-MOG que incluyen falta de predominio femenino, una mayor incidencia de encefalomiélitis aguda diseminada, una mayor proporción de neuritis óptica bilateral, alteración de la señal T<sub>2</sub> en la resonancia magnética confinada a la sustancia gris y afectación del cono medular [2-4,9].

Existen pocos informes de pacientes con síndrome del área postrema y anti-MOG. Estos casos generalmente se asocian a afectación supratentorial, del nervio óptico, troncocerebral o medular [9-13]. En cohortes recientes de pacientes con enfermedades por anti-MOG, el 2-15% de los adultos presentó afectación del área postrema con síntomas de síndrome del área postrema y la mayoría en el contexto de encefalomiélitis aguda diseminada (45-50%) [9,12]. Sólo una paciente adulta de las series (0,6%) presentó un síndrome del área postrema aislado, sin antecedentes de encefalomiélitis aguda diseminada, neuritis óptica o mielitis, y la resonancia magnética cerebral mostró hiperintensidad en T<sub>2</sub> sin realce con gadolinio en el área postrema [9]. Nuestro caso sería el segundo de la bibliografía con cuadro de síndrome del área postrema aislado y anti-MOG positivos.

La mayoría de los pacientes con enfermedades por anti-MOG tienen evolución favorable, pero un subgrupo queda con discapacidad permanente, generalmente como resultado del ataque inicial. Muchos pacientes desarrollan enfermedad recurrente; las recaídas generalmente son neuritis óptica y, a menudo, ocurren durante el destete de corticoides [1-4,13].

Debido al amplio espectro de manifestaciones clínicas de las enfermedades por anti-MOG y la superposición con otras enfermedades desmielinizantes, principalmente el espectro de neuromielitis óptica, se publicaron recomendaciones para el testeo de los anti-MOG [14]. Esta prueba debe realizarse por ensayos basados en células, deben ser anticuerpos de tipo IgG, la muestra de elección es el suero y no se requiere

generalmente líquido cefalorraquídeo. Se recomienda a pacientes con sospecha de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central de curso monofásica o recidivante basada en hallazgos clínicos y paraclínicos típicos de enfermedades por anti-MOG o atípicos de esclerosis múltiple [14]. Para el diagnóstico de enfermedades por anti-MOG, los pacientes deben cumplir con criterios clínicos, radiológicos-electrofisiológicos y serológicos [14]:

- Cuadro agudo monofásico o recurrente de neuritis óptica, mielitis, encefalitis del troncoencefalo o encefalitis, o cualquier combinación de estos síndromes.
- Estudios de resonancia magnética o electrofisiología (potenciales evocados visuales en pacientes con neuritis óptica aislada) compatibles con desmielinización del sistema nervioso central.
- Seropositividad para anti-MOG detectada por medio de un ensayo basado en células que emplea antígenos humanos completos de MOG.

Según estas recomendaciones, nuestra paciente, al presentar un cuadro de síndrome del área postrema y anti-AQP4 negativos, era candidata a realizar esta prueba, y con el resultado positivo cumple los criterios diagnósticos propuestos para enfermedades por anti-MOG.

El manejo de las enfermedades por anti-MOG se adopta de las recomendaciones para el tratamiento del espectro de la neuromielitis óptica. En la etapa aguda, se administran pulsos de metilprednisolona intravenosa durante 3-7 días (0,5-1 g/días), seguidos de prednisolona oral, en casos graves o sin respuesta a corticoides, plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa [1,3,4]. La duración del tratamiento del primer ataque no está clara. El riesgo de recaída en los primeros meses es alto, por lo cual se recomienda continuar con corticoides en dosis bajas durante seis meses [3]. Se debe considerar la inmunosupresión a largo plazo si hay recaídas graves o frecuentes o persistencia de anti-MOG en el suero después de los seis meses del primer ataque. Los fármacos que pueden utilizarse para el tratamiento de mantenimiento son azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetilo o rituximab, y el tiempo recomendado es incierto [1,3,4].

Este caso muestra un síndrome desmielinizante poco frecuente que generalmente se describe asociado a anti-AQP4. Nos parece relevan-

te que, a pesar de no asociarse frecuentemente a anti-MOG, el examen de estos anticuerpos debe realizarse ante un paciente con síndrome del área postrema, principalmente si los anti-AQP4 son negativos, ya que tiene implicación en el pronóstico y el tratamiento a largo plazo.

## Bibliografía

1. Di Pauli F, Berger T. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders: toward a new spectrum of inflammatory demyelinating CNS disorders? *Front Immunol* 2018; 9: 2753.
2. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 89-102.
3. Jury czyk M, Jacob A, Fujihara K, Palace J. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations. *Pract Neurol* 2018; 19: 187-95.
4. Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol* 2018; 266: 1280-6.
5. Camara-Lemarrroy CR, Burton JM. Area postrema syndrome: a short history of a pearl in demyelinating diseases. *Mult Scler* 2018; 25: 325-9.
6. McFarling DA, Susac JO. Hoquet diabolique: intractable hiccups as a manifestation of multiple sclerosis. *Neurology* 1979; 29: 797-801.
7. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177-89.
8. Shosha E, Dubey D, Palace J, Nakashima I, Jacob A, Fujihara K, et al. Area postrema syndrome: frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology* 2018; 91: 1642-65.
9. Kunchok A, Krecke KN, Flanagan EP, Jitprapaikulsan J, López-Chiriboga AS, Chen JJ, et al. Does area postrema syndrome occur in myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG-associated disorders (MOGAD)? *Neurology* 2020; 94: 85-8.
10. Akaishi T, Konno M, Nakashima I, Aoki M. Intractable hiccup in demyelinating disease with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody. *Intern Med* 2016; 55: 2905-6.
11. Jarius S, Kleiter I, Rupprecht K, Asgari N, Pitarokoiili 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: 281.
12. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernández A, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain* 2017; 140: 3128-38.
13. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, Audoin B, Zephir H, Bourre B, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: the MOGADOR study. *Neurology* 2018; 90: e1858-69.
14. 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: 134.