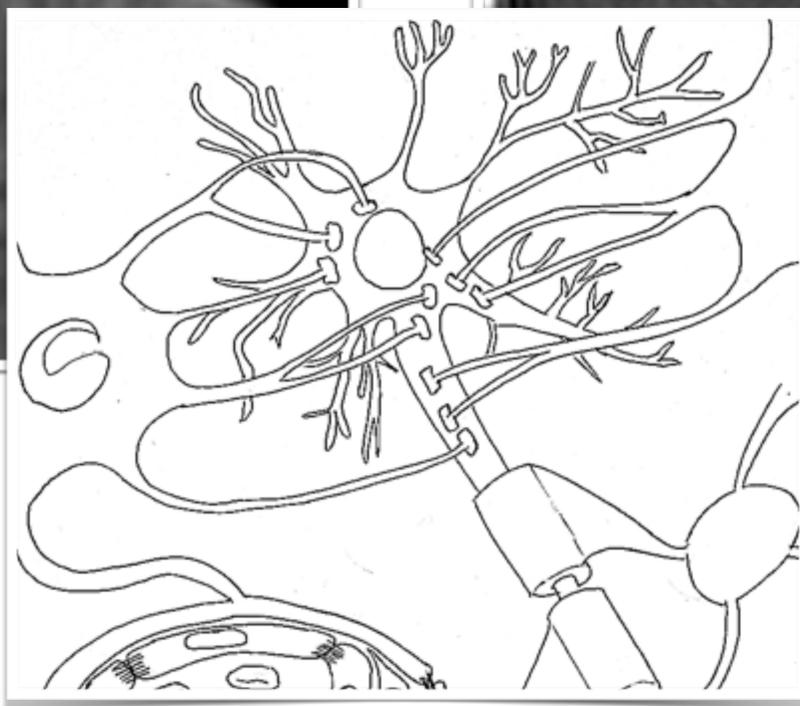
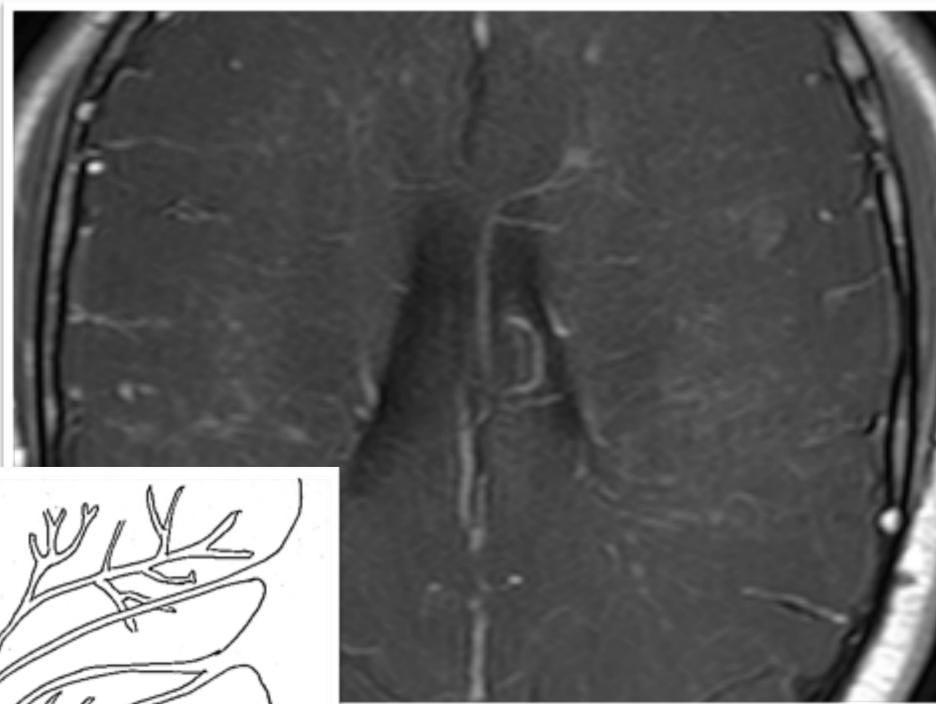
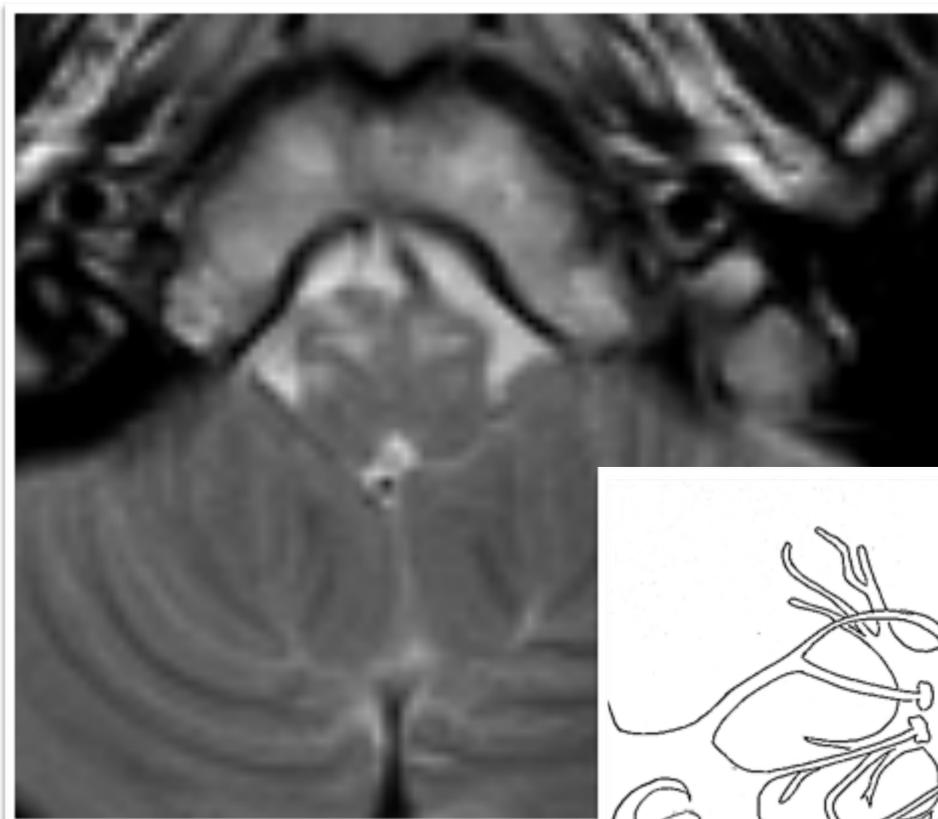




Trastornos del sistema nervioso central relacionados con anticuerpos: *un reto diagnóstico*



Irene Garrido Morro¹, Pilar Fernández García¹, Isabel Herrera Herrera¹, Yolanda Ruiz Martín¹, José M. García Domínguez², Juan A. Guzmán de Villoria Lebiedziejewski¹

¹Servicio de Radiodiagnóstico

²Servicio de Neurología



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón



Objetivo docente

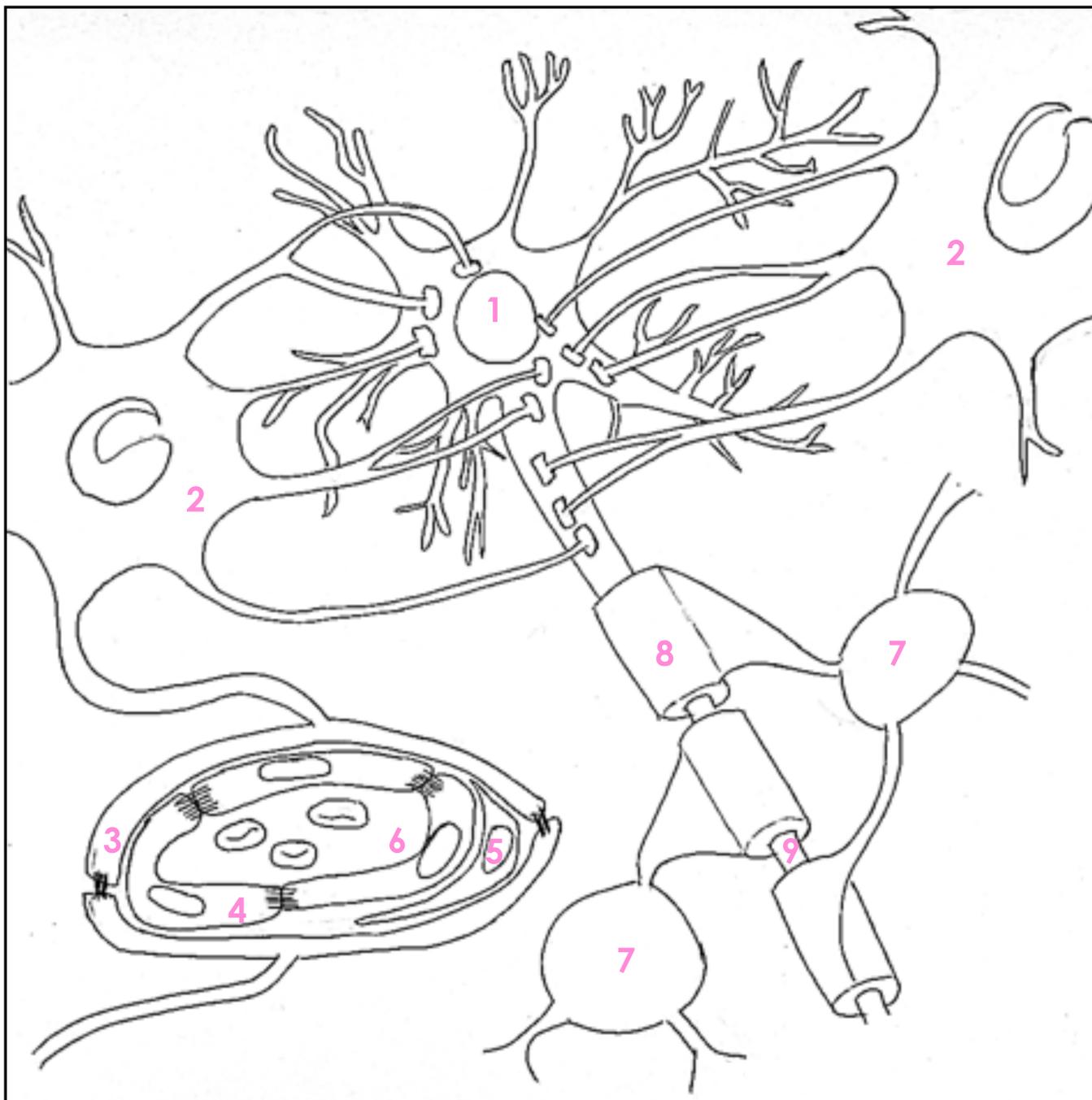
1. Recordar los principales antígenos presentes en células gliales y neuronales, conocidos hasta ahora.
2. Explicar los diferentes fenotipos radiológicos relacionados con determinados anticuerpos, entendiendo las bases microestructurales.
3. Dar claves radiológicas que permitan sospechar un trastorno autoinmune del SNC.



Revisión del tema

Introducción

- Los trastornos del sistema nervioso central (SNC) relacionados con anticuerpos son un grupo de síndromes neurológicos cada vez más conocido, que pueden llegar a ser muy graves, amenazando incluso la vida del paciente. Sin embargo, son potencialmente reversibles si se tratan de forma adecuada.
- Pueden estar relacionados con anticuerpos dirigidos frente a antígenos neuronales o gliales.
- Pueden causar encefalitis autoinmunes o procesos desmielinizantes.



Representación esquemática de los astrocitos, dando soporte a las neuronas y formando la barrera hematoencefálica (BHE) y a los oligodendrocitos, formando las vainas de mielina. Elaboración propia.

1. Neurona
 2. Astrocito
 3. Pie de astrocito
 4. Endotelio capilar
 5. Pericito
 6. Luz capilar
 7. Oligodendrocito
 8. Vaina de mielina
 9. Nodo de Ranvier
- } **BHE**

Las células gliales son fundamentales para el correcto funcionamiento de las neuronas. Entre ellas se encuentran:

- Los **oligodendrocitos** forman las vainas de mielina en el SNC.

La **mielina** es una estructura multilaminar formada por las membranas plasmáticas de los oligodendrocitos, que se enrollan alrededor de los axones. Permiten la transmisión del impulso nervioso a largas distancias.

- Los **astrocitos** dan soporte estructural, forman la barrera hematoencefálica (BHE), mantienen el microambiente extracelular y aportan nutrientes a las neuronas

La **BHE** está formada por las células endoteliales de los capilares, unidas por las *tight junctions*, la membrana basal, los pericitos y los pies de los astrocitos, con las *gap junctions*. Su función es restringir el acceso de determinadas sustancias y moléculas al SNC para mantener su homeostasis y microambiente.



I. Encefalitis autoinmunes

- Se deben a la presencia de anticuerpos dirigidos frente a antígenos neuronales, ya sean intraneuronales o de la superficie neuronal, incluyendo el área sináptica. Pueden ser de origen paraneoplásico o no.
- En las de origen paraneoplásico las células tumorales (especialmente de origen neuroectodérmico) expresan antígenos propios del SNC. Los autoanticuerpos reaccionan frente a antígenos tumorales y generan una respuesta inmune frente a células del SNC (también puede ocurrir frente a células del sistema nervioso periférico o autónomo). Estos anticuerpos se pueden detectar en el LCR o en el suero de los pacientes. Algunos estudios sugieren que pacientes con este tipo de síndromes neurológicos tendrían mejor pronóstico que pacientes con el mismo tipo de neoplasia, sin síndrome paraneoplásico asociado.
- Muchos de los anticuerpos dirigidos frente a proteínas intraneuronales son de origen paraneoplásico, son los denominados **anticuerpos onconeuronales**.
 - Se cree que no tienen efecto patogénico directo, sino que serían más bien un biomarcador de un proceso citotóxico, mediado por la inmunidad celular.
 - Con frecuencia, los síndromes paraneoplásicos que producen, preceden a la detección del tumor.
 - El pronóstico es malo, a pesar del tratamiento oncológico e inmunosupresor.
- El fenotipo clínico y radiológico más frecuente es el de encefalitis límbica.



Encefalitis límbica

ALGUNOS ANTICUERPOS QUE PRODUCEN ENCEFALITIS LÍMBICA

A) CONTRA ANTÍGENOS DE LA SUPERFICIE NEURONAL:

1. **VGKC LGI1:** Canales de potasio regulados por voltaje, en concreto dirigidos contra la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina.
Asociados a cáncer de pulmón y timoma (<10% de casos).
2. **AMPA:** Receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico para glutamato.
Asociados a cáncer de pulmón, mama, timoma (70%).
3. **mGluR5:** Receptor metabotrópico 5 de glutamato.
Asociados a linfoma de Hodgkin
4. **GABA_BR:** Receptor B del ácido γ -aminobutírico.
Asociados a cáncer microcítico de pulmón, tumores neuroendocrinos, melanoma y plasmocitoma (50%).

B) CONTRA ANTÍGENOS INTRANEURONALES:

1. **GAD:** Descarboxilasa del ácido glutámico. Es una enzima presente en el interior de las neuronas y de las células β -pancreáticas secretoras de insulina. Su función es convertir el glutamato en GABA. Hay dos isoformas GAD65 y GAD67, los autoanticuerpos suelen estar dirigidos contra GAD65, los anticuerpos frente a GAD67 no se consideran clínicamente relevantes.
Asociados a diabetes mellitus tipo I. Solo un 4-6% asociados a neoplasias (timoma y mama).

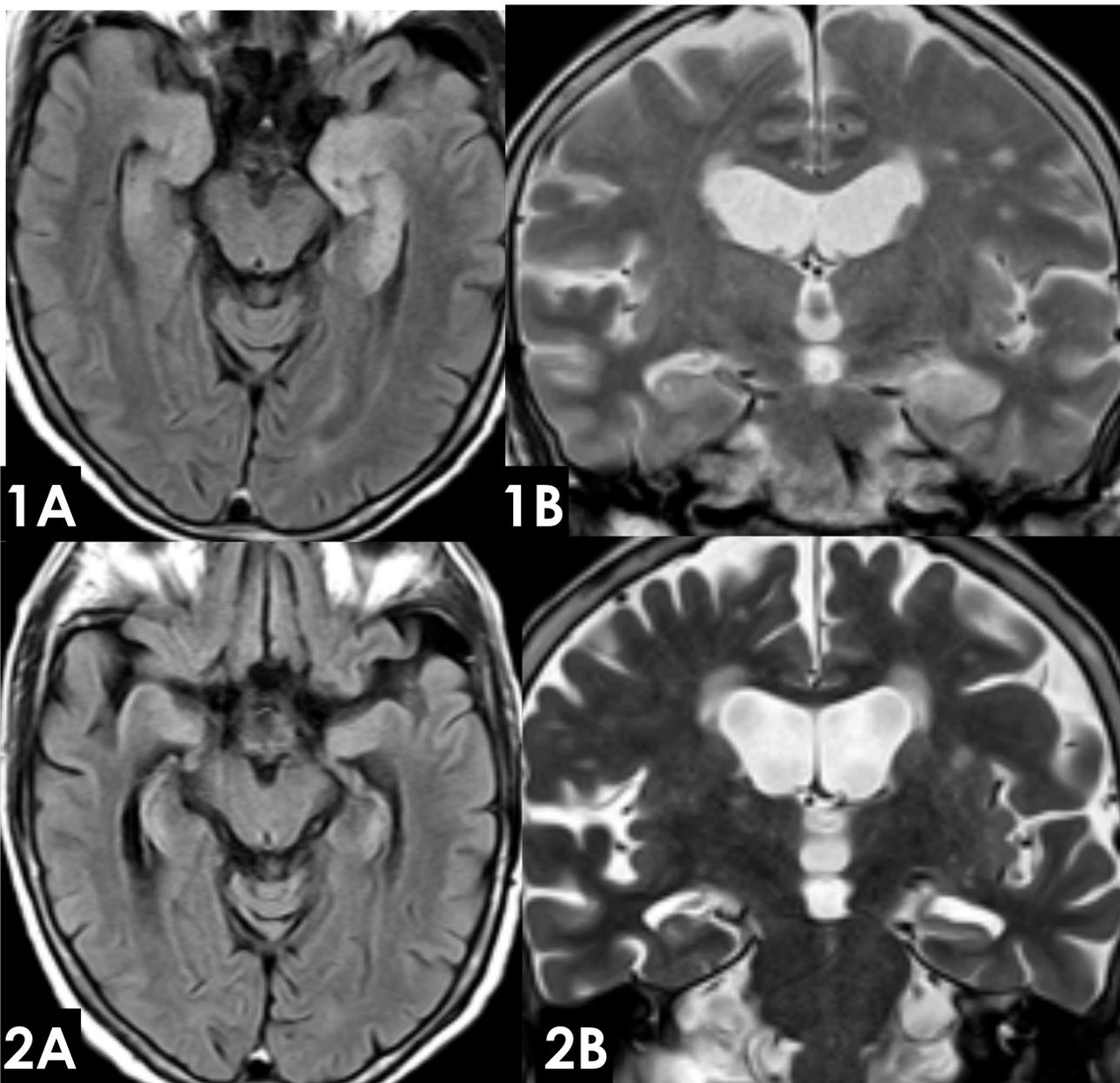
CUADRO CLÍNICO

Alteraciones psiquiátricas, trastornos del comportamiento, crisis epilépticas y déficit de la memoria a corto plazo.

La encefalitis límbica asociada a linfoma de Hodgkin se denomina síndrome de Ofelia (en memoria del personaje de la obra de Shakespeare, Hamlet).

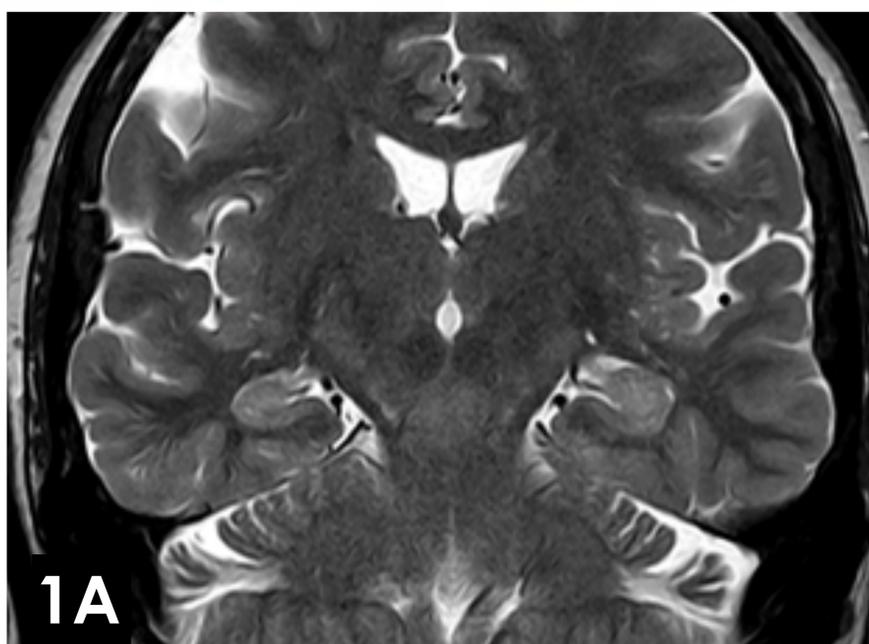
HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

- Engrosamiento e hiperintensidad en secuencias T2 uni o bilateral de estructuras del sistema límbico: amígdala, hipocampo, fórnix y/o giro cingular.
- Se puede acompañar de restricción de la difusión por edema citotóxico.
- Puede existir realce o no.
- Pasadas aproximadamente 2 semanas, la amígdala y el hipocampo se vuelven atróficos, evolucionando hacia una esclerosis mesial.
Según algunos autores la encefalitis por anticuerpos antiGAD puede no evolucionar a atrofia y esclerosis mesial.
- Puede haber alteraciones de señal mas allá de estructuras temporales mesiales, por ejemplo en la encefalitis VGKC se ha descrito "borrosidad" de la sustancia blanca supratentorial.

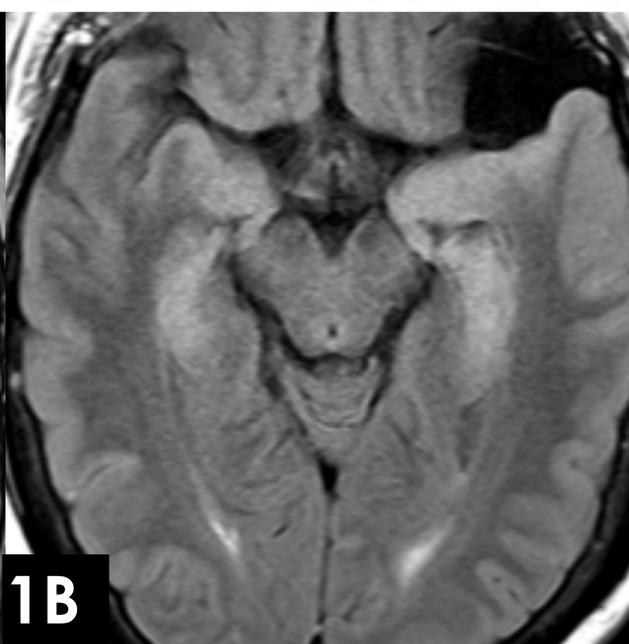


Mujer de 73 años con deterioro cognitivo subagudo y crisis parciales con encefalitis límbica autoinmune no paraneoplásica, por anticuerpos VGKC LGI1.

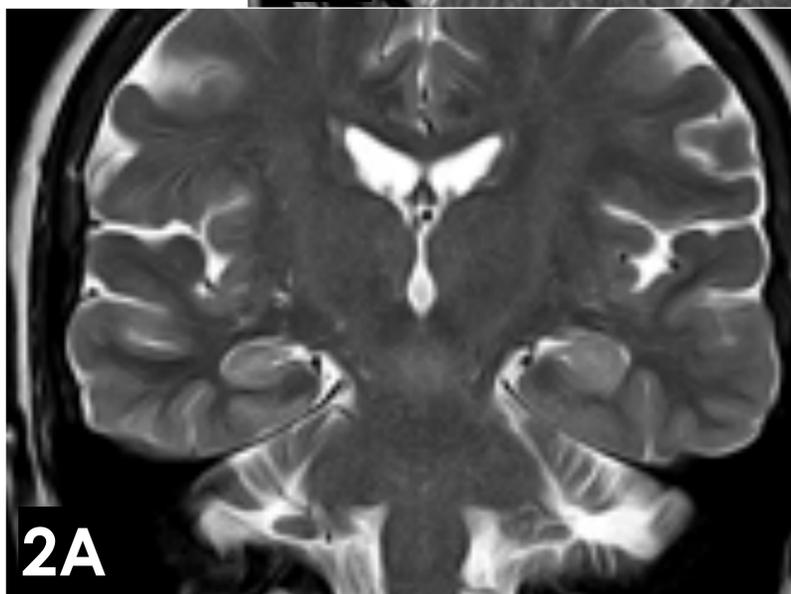
Hiperintensidad y engrosamiento de amígdala e hipocampo izquierdos en secuencias FLAIR axial (1A) y T2 coronal (1B). Cinco años después, las mismas secuencias (2A y 2B) muestran datos de esclerosis mesial temporal, con aplanamiento de la cabeza y adelgazamiento de ese hipocampo.



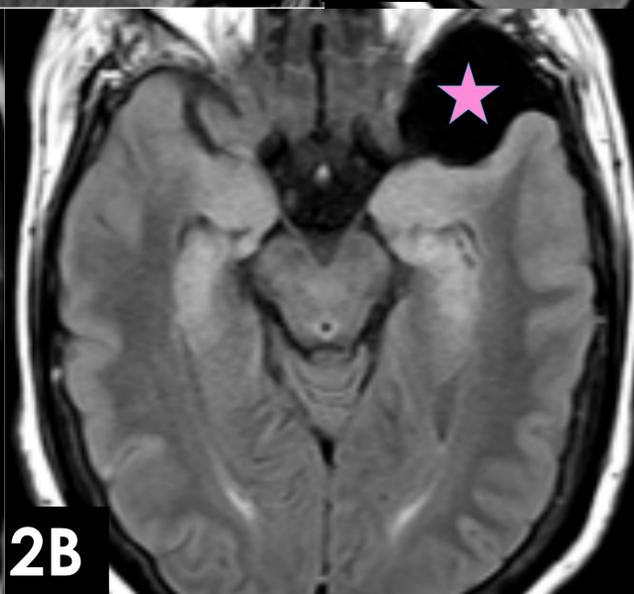
1A



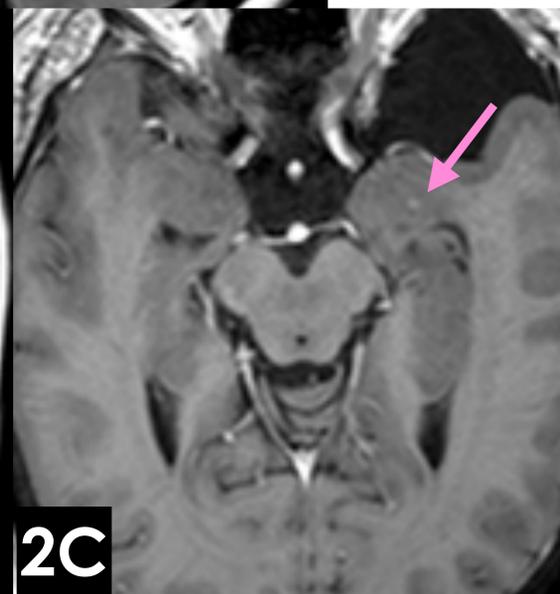
1B



2A



2B



2C

Mujer de 55 años con deterioro cognitivo de dos años de evolución y crisis tónico-clónicas generalizadas con encefalitis límbica autoinmune no paraneoplásica, por anticuerpos anti-GAD65.

La RM inicial muestra hiperintensidad de señal de ambas amígdalas e hipocampos en secuencias T2 (1A) y FLAIR (1B), más evidente del izquierdo que muestra leve engrosamiento.

La RM de control realizada ocho meses después, muestra las mismas alteraciones de señal, sin datos de esclerosis mesial (2A y 2B). Como única variación apareció un foco de realce puntiforme en la amígdala izquierda (2C).

También existe un quiste aracnoideo en fosa craneal media izquierda, Galassi II (estrella).

PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES:

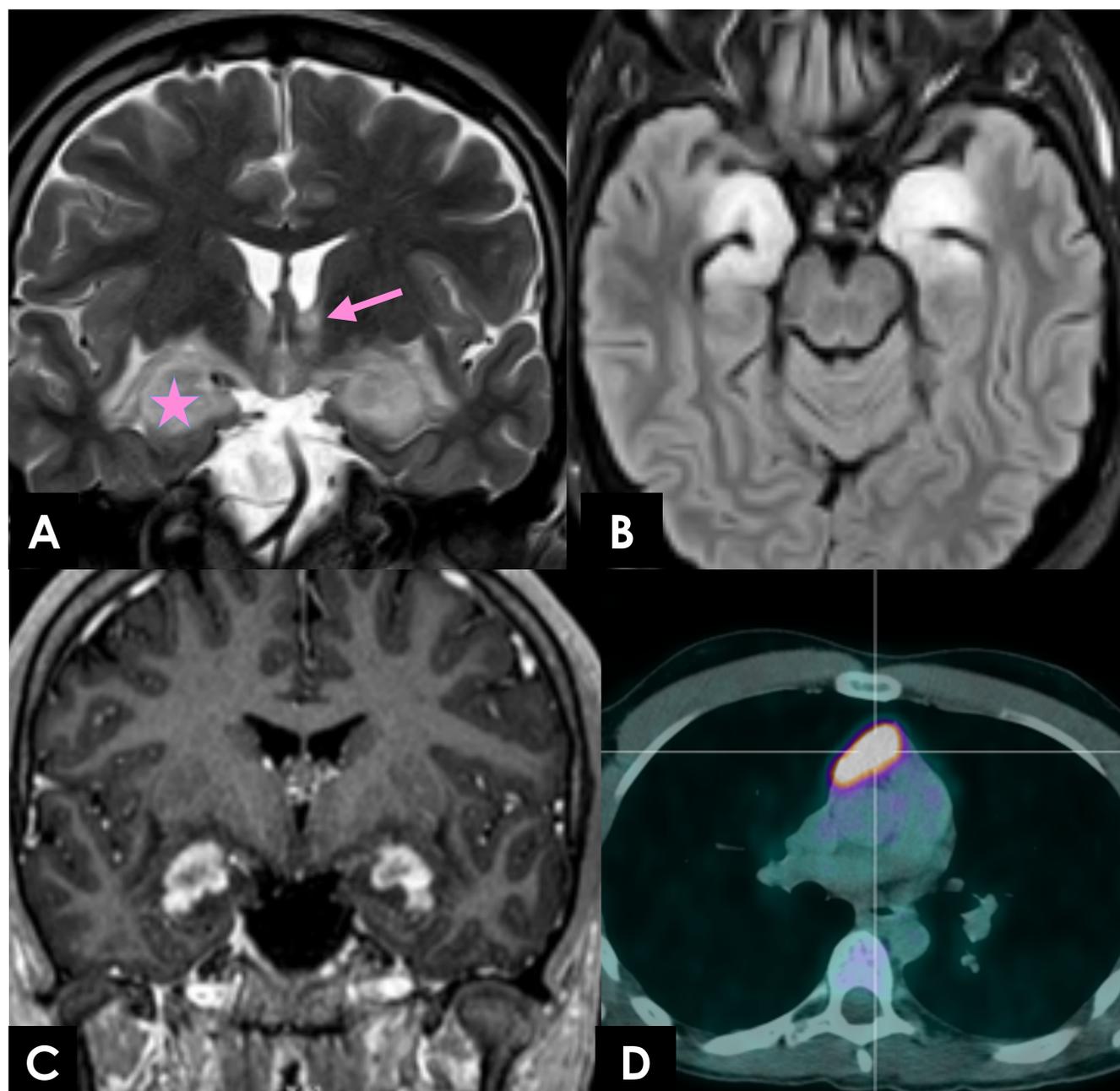
- Glioma difuso
- Estatus epiléptico
- Encefalitis vírica (VHS1 o VHH6)
- Neurofibromatosis tipo 1

Otras encefalitis autoinmunes

Encefalitis por anticuerpos anti-MA2

El antígeno MA2 es una proteína de la superficie celular, que en condiciones normales solo se expresa en las neuronas.

- Se caracteriza por una combinación variable de encefalitis límbica, diencefálica y del tronco del encéfalo, así como narcolepsia-cataplexia.
- La disfunción hipotálamo-diencefálica produce problemas hormonales, hipertermia, hiperfagia y somnolencia.
- La afectación del tronco del encéfalo puede producir oftalmoplejia.
- Se asocia a tumores testiculares en varones jóvenes y cáncer de pulmón en edades más avanzadas. También pueden producir degeneración cerebelosa paraneoplásica.



Varón de 25 años con encefalitis anti-MA2, secundaria a seminoma mediastínico. El cuadro clínico se inició con pérdida del olfato y del gusto, incremento del apetito, astenia y disfunción eréctil.

Las secuencias T2 (A) y FLAIR (B) muestran hiperintensidad de señal, y engrosamiento de ambas amígdalas, con leve extensión a la cabeza de ambos hipocampos (estrellas). También existe alteración de la señal de la región hipotalámica, alrededor de la comisura anterior, pilar anterior de ambos fórnices y margen inferior de núcleos lenticulares (flecha). En la secuencia T1 con CIV (C) se observa intenso realce de ambas amígdalas.

El estudio PET/TC con 18F-FDG (D) muestra una masa hipermetabólica en el mediastino anterior, que corresponde a un seminoma extratesticular.



Trastornos del espectro anti-GQ1b

- Los anticuerpos anti-GQ1b están dirigidos contra el **gangliósido GQ1b**, un **esfingolípido** que forma parte de la membrana celular. Es uno de los principales componentes estructurales de las vainas de mielina y regula la comunicación entre células nerviosas. Presenta una **elevada expresión en los pares craneales oculomotores (III, IV y VI), en los husos neuromusculares de las extremidades y probablemente, en la formación reticular ascendente del tronco del encéfalo.**
- Algunos virus y bacterias presentan moléculas estructuralmente similares a ellos en su membrana externa (ej. C. jejuni, CMV, VVZ), de forma que, los anticuerpos frente a estos microorganismos pueden generar una reacción cruzada contra los gangliósidos de las vainas de mielina. Por ello los casos suelen estar precedidos por un **cuadro infeccioso previo.**

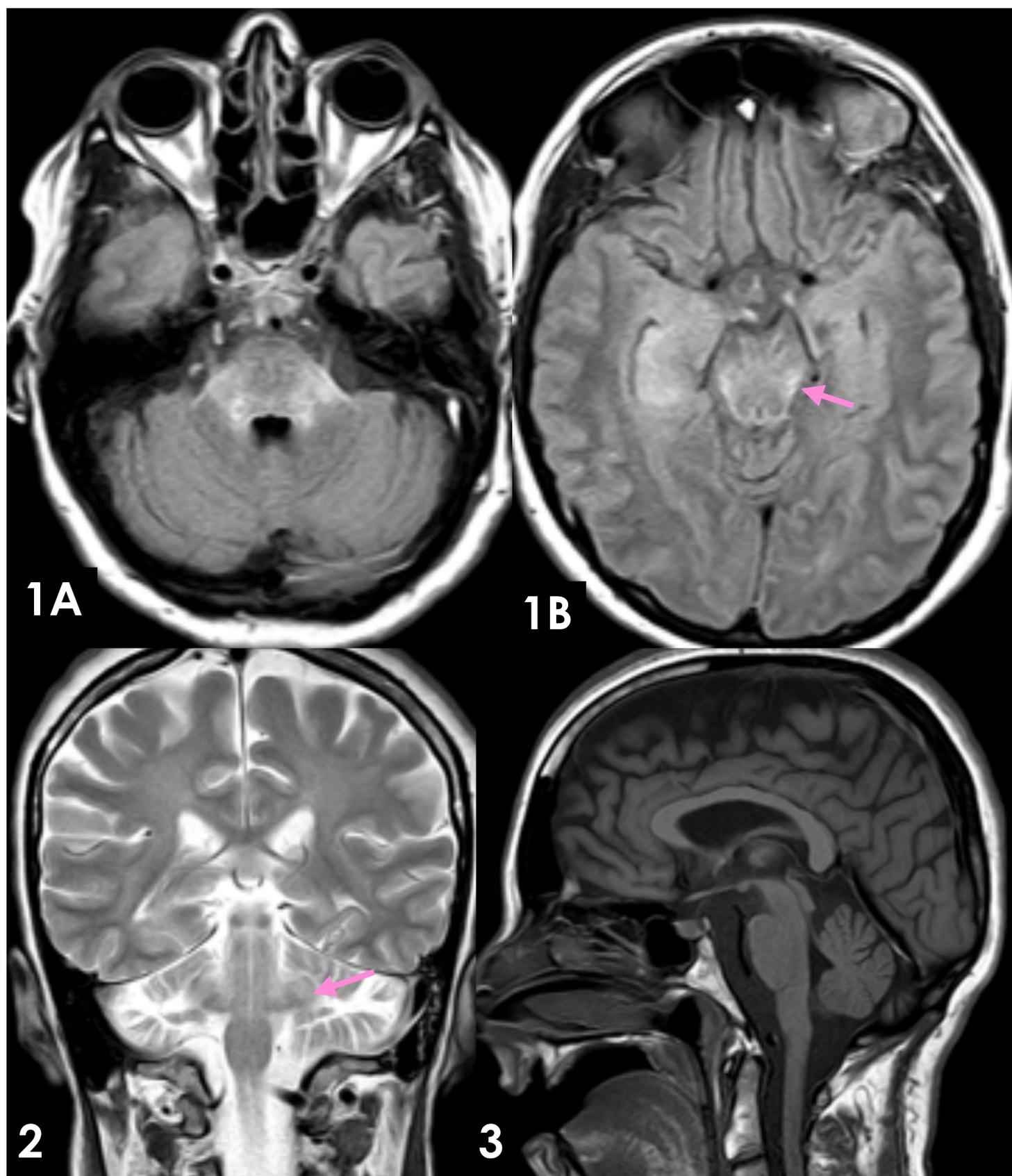
- Los anticuerpos anti-GQ1b atacan el área paranodal de los nodos de Ranvier de los nervios oculomotores y los husos neuromusculares en el síndrome de Miller-Fisher, que cursa con ataxia, oftalmoplejia y arreflexia.
- En ocasiones, estos anticuerpos también atacan al tronco del encéfalo, produciendo la **encefalitis de Bickerstaff en el SNC**, que se caracteriza clínicamente por la triada típica de **ataxia, oftalmoplejia y disminución del nivel de consciencia / hipersomnolencia**, de forma que, existiría un espectro continuo de afectación del sistema nervioso periférico y central.

- Estos trastornos pueden cursar de forma **monofásica**, como episodio único, o bien, puede ser **recurrente**, incluso con diferente sintomatología en las distintas recaídas,
- La presencia de estos anticuerpos es específica, pero hasta en el 30% de los casos están ausentes.**
- La RM puede ser normal o mostrar alteraciones de señal en el tronco del encéfalo.



CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS PROPUESTAS POR KOGA ET AL.:

- ★ ENCEFALITIS DE BICKERSTAFF DEFINITIVA: Triada clínica típica y anticuerpos anti-GQ1b positivos
- ★ ENCEFALITIS DE BICKERSTAFF PROBABLE:
 - Tríada clínica típica con anticuerpos anti-GQ1b negativos
 - Clínica atípica con anticuerpos antiGQ1b positivos



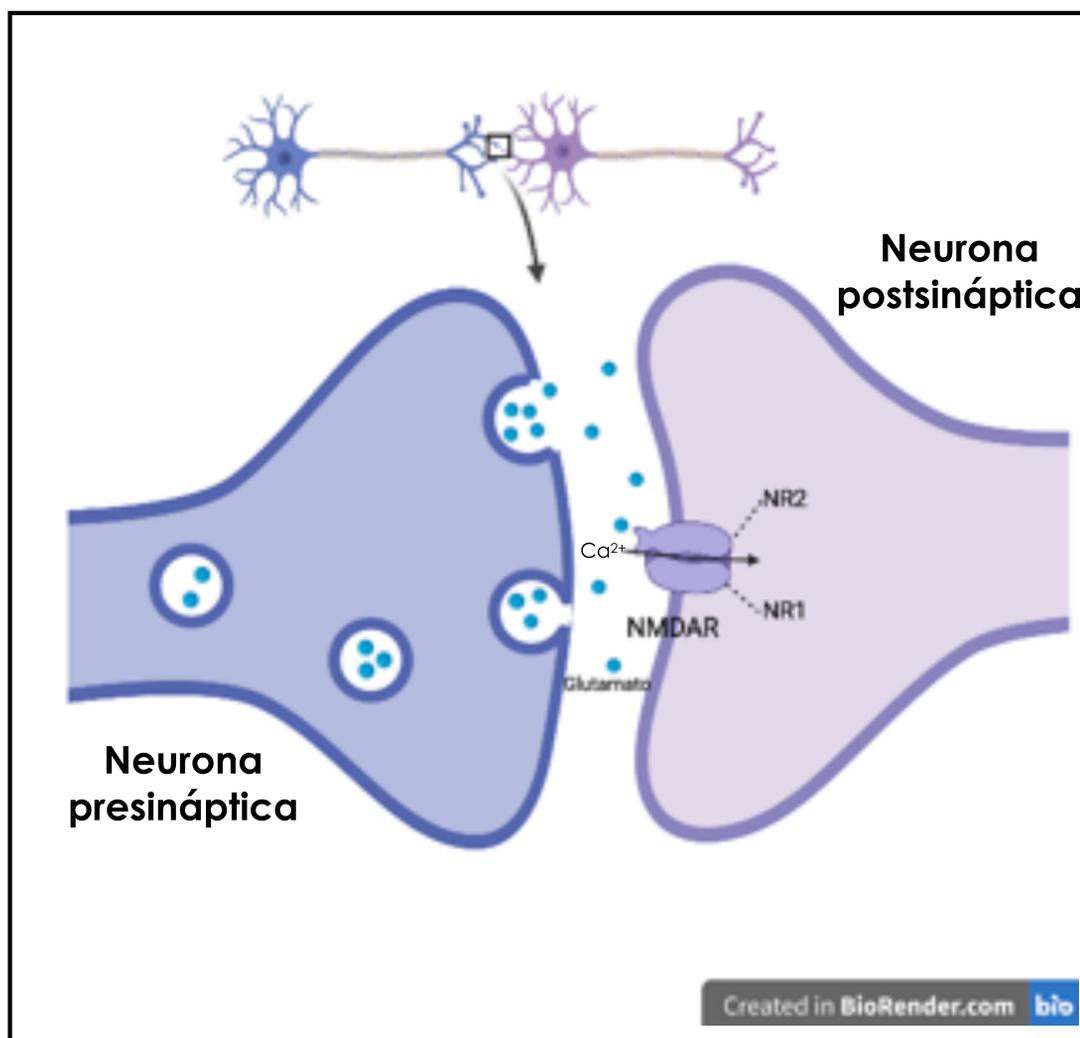
Mujer de 50 años con episodios de repetición de disminución del nivel de consciencia, oftalmoplejía, ataxia y crisis coincidiendo con cuadros febriles, con probable encefalitis de Bickerstaff.

Las secuencias FLAIR (1A y B) y T2 (2) muestran hiperintensidad de señal en la protuberancia con extensión hacia ambos pedúnculos cerebelosos medios y mesencéfalo (flechas). También existe hiperintensidad de señal de la amígdala y cabeza del hipocampo derecho, aunque podría deberse a las crisis durante este episodio. Además se aprecia atrofia con pérdida de volumen del tronco del encéfalo por múltiples episodios de repetición (secuencia T1 sagital, imagen 3).



Encefalitis por anticuerpos frente al receptor NMDA

El receptor NMDA es un receptor de glutamato, el neurotransmisor excitatorio más abundante. Este receptor se encuentra en estructuras del prosencéfalo, tálamo, hipófisis y sistema límbico. Interviene en la memoria y el aprendizaje. Los anticuerpos anti-NMDAR ocasionan una disminución de la plasticidad sináptica y disminuyen la actividad del receptor, dando lugar a déficits cognitivos y alteraciones del comportamiento.



Esquema que representa la fisiopatología del receptor de glutamato (NMDAR), con sus dos subunidades (NR1 y NR2). Hecho con BioRender.

- La frecuencia con que se asocia a un tumor varía con la edad y el sexo. En mujeres jóvenes (18-45 años) la prevalencia de teratoma llega al 58%, mientras que en niños y varones jóvenes es poco frecuente. Esto es debido a la expresión común de proteínas por el tejido nervioso y el tumor. Es más, se sabe que existe tejido neuroglial en los teratomas.
- En un pequeño porcentaje de casos coexiste con otro trastorno desmielinizante.
- En la edad pediátrica algunos pacientes desarrollan una encefalitis anti-NMDAR semanas después de una encefalitis herpética. En estos casos el pronóstico es más desfavorable que en los casos no postinfecciosos. Esta complicación autoinmune postinfecciosa también se ha descrito con otros anticuerpos.

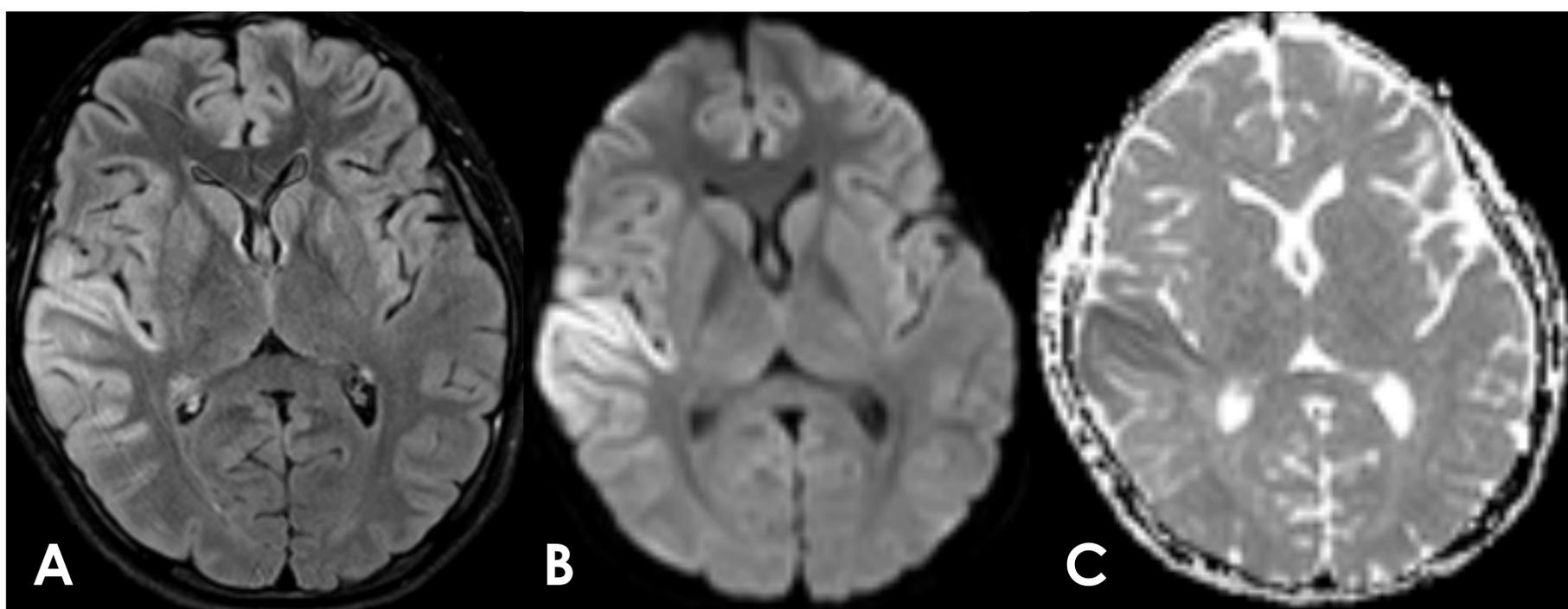


CUADRO CLÍNICO

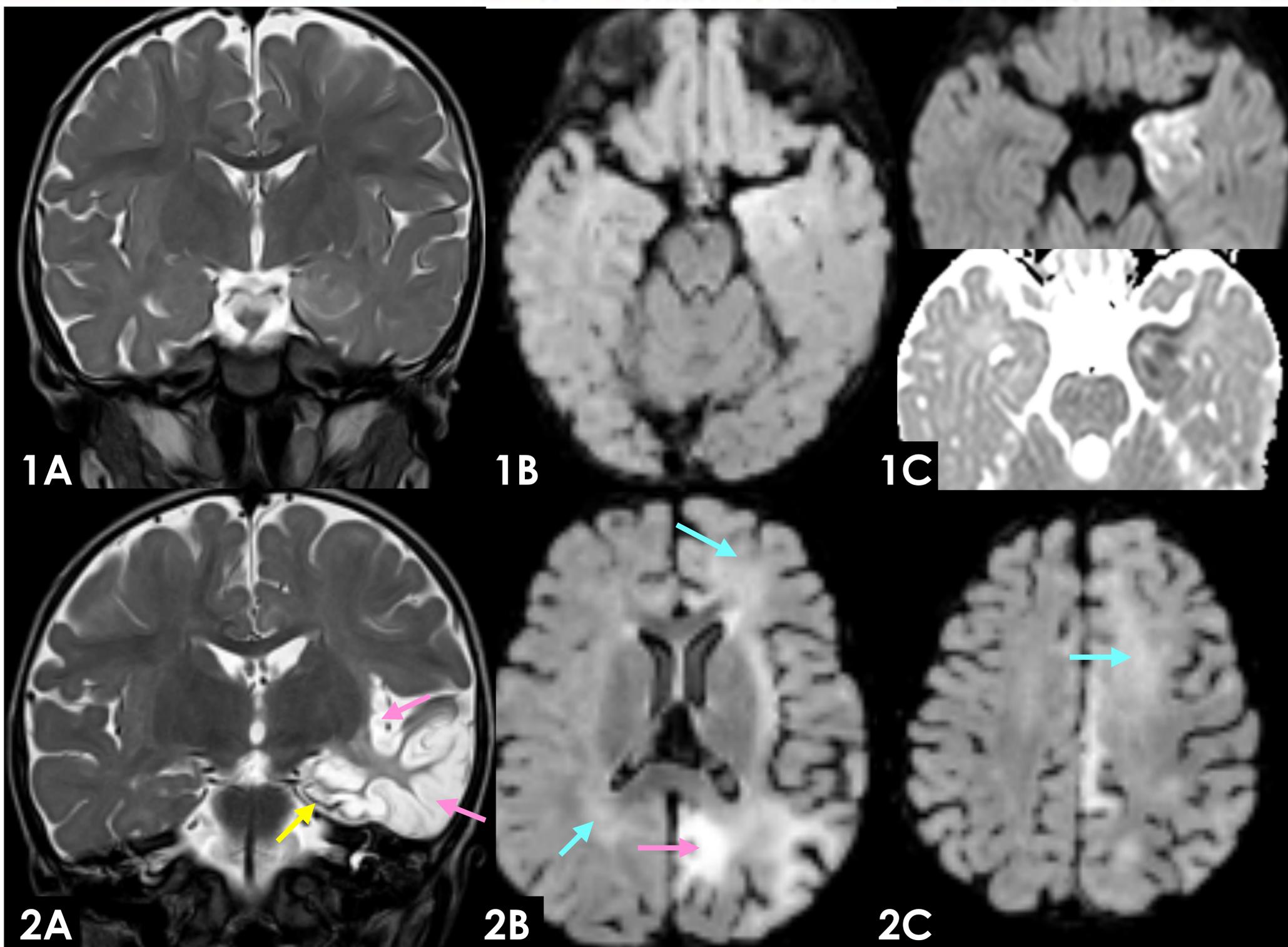
- Generalmente se produce una fase prodrómica con **cefalea e hipertermia**, que progresa en pocos días a un **cuadro psiquiátrico** con alteraciones conductuales, psicosis, ansiedad, insomnio, déficit de memoria, crisis refractarias y estatus epiléptico.
- En fase más tardía se producen trastornos del movimiento (discinesias orofaciales, coreatetosis, rigidez, distonía) y alteraciones autonómicas con inestabilidad hemodinámica.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

- Aunque en el 50-70% de los casos la RM es normal, juega un papel muy importante para descartar otras posibles causas que pueden ocasionar un cuadro clínico similar.
- En el restante 30% de los casos puede producir encefalitis límbica, alteración de la señal del córtex frontal y parietal, así como de la sustancia blanca subcortical frontal periventricular, tronco del encéfalo y del estriado. En algunos casos puede haber realce leptomeníngeo.
- La atrofia cerebelosa progresiva es un indicador de mal pronóstico.
- La detección de anticuerpos anti-NMDAR obliga a realizar una búsqueda de tumor primario, especialmente de teratoma ovárico.



Paciente de 14 años con encefalitis anti-NMDAR no paraneoplásica, que presenta cuadro maniaco, alucinaciones auditivas, aumento de la ingesta, vómitos e insomnio. Las secuencia SPIR-FLAIR axial (A) muestra hiperintensidad y engrosamiento cortical en la convexidad lateral y polo anterior del lóbulo temporal derecho. La secuencia potenciada en difusión con factor b de 1000 (B) muestra restricción de la difusión, con disminución de los valores ADC (C).



Lactante de un año de edad con encefalitis anti-NMDAR tras una encefalitis herpética.

La RM inicial, realizada por estatus convulsivo, muestra hiperintensidad de señal en secuencias T2 (1A) y FLAIR (1B) en uncus temporal izquierdo, con focos de restricción de la difusión (1C). La PCR en LCR confirmó el diagnóstico de encefalitis por VHS.

Un mes después el paciente presenta una evolución desfavorable, con somnolencia y movimientos anormales de cabeza, cuello y extremidades. La RM realizada muestra en secuencias T2 (2A) y FLAIR (2B y 2C) secuelas de una encefalitis herpética con áreas de malacia y gliosis en lóbulo temporal, ínsula y giro cingular izquierdos (flechas rosas) con restos de hemosiderina (flecha amarilla). Además, ha aparecido una discreta hiperintensidad de señal en la sustancia blanca yuxta y subcortical frontal de predominio izquierdo y periventricular (flechas azules), atribuible a la encefalitis anti-NMDAR.

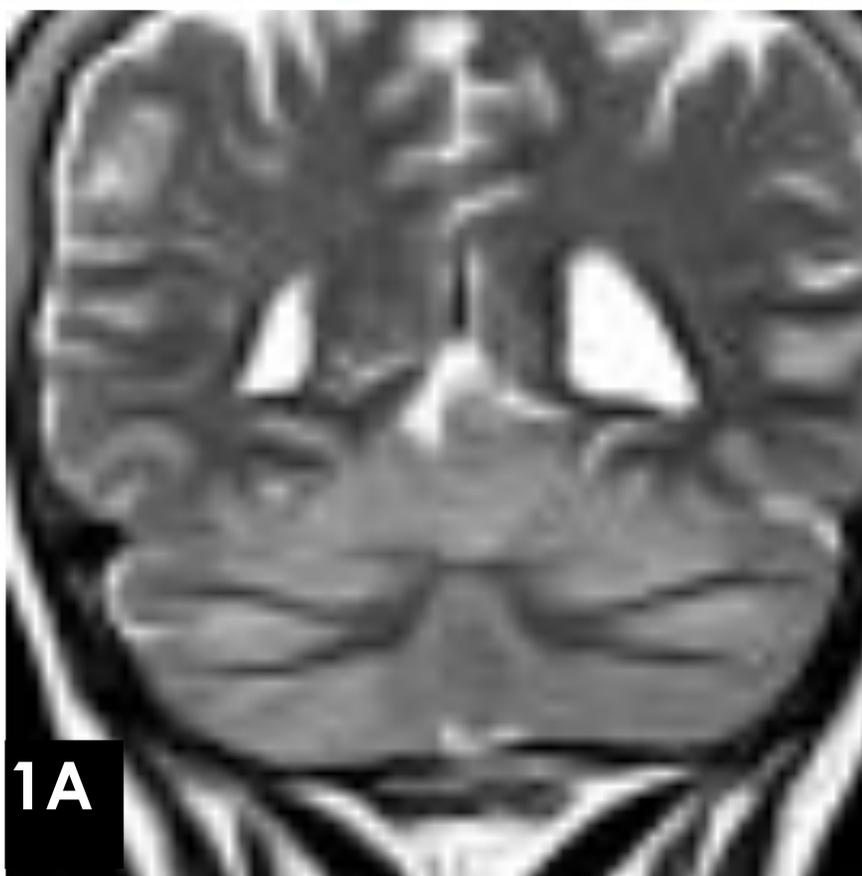


Degeneración cerebelosa paraneoplásica

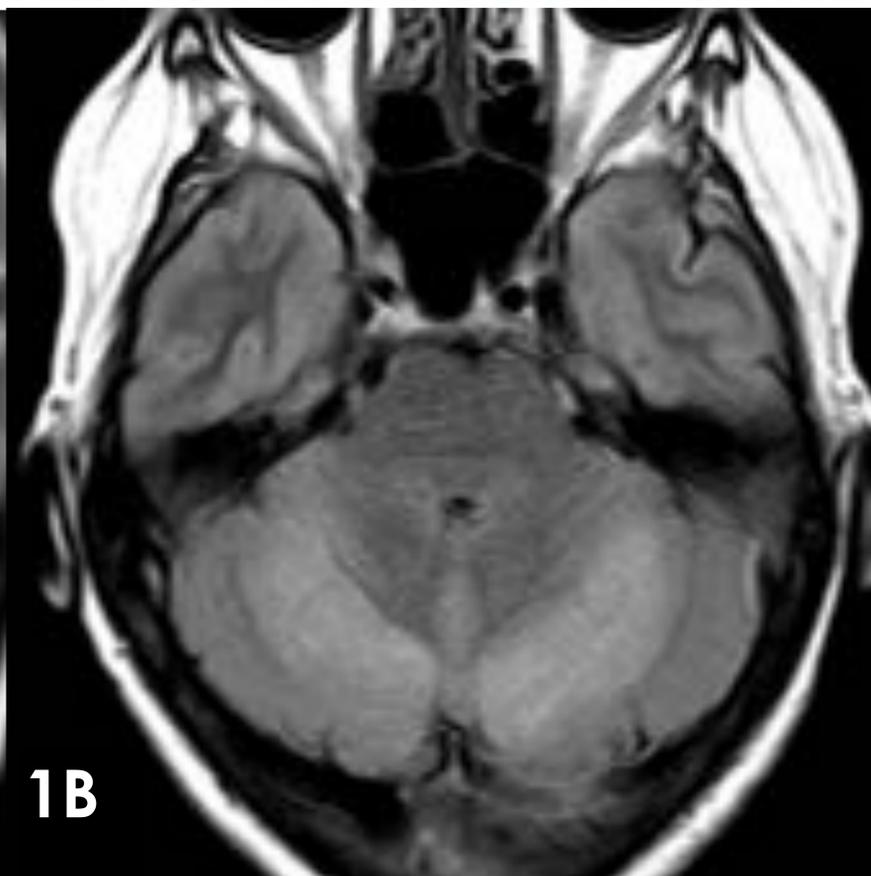
ALGUNOS ANTICUERPOS RELACIONADOS:

1. **Anti-Yo:** Frente a la célula de Purkinje tipo I.
Asociados a cáncer de mama y ovario.
2. **Anti-Tr:** Su antígeno no está bien caracterizado.
Asociados a linfoma de Hodgkin
3. **Anti-mGluR1:** Receptor metabotrópico 1 de glutamato.
Asociados a linfoma de Hodgkin

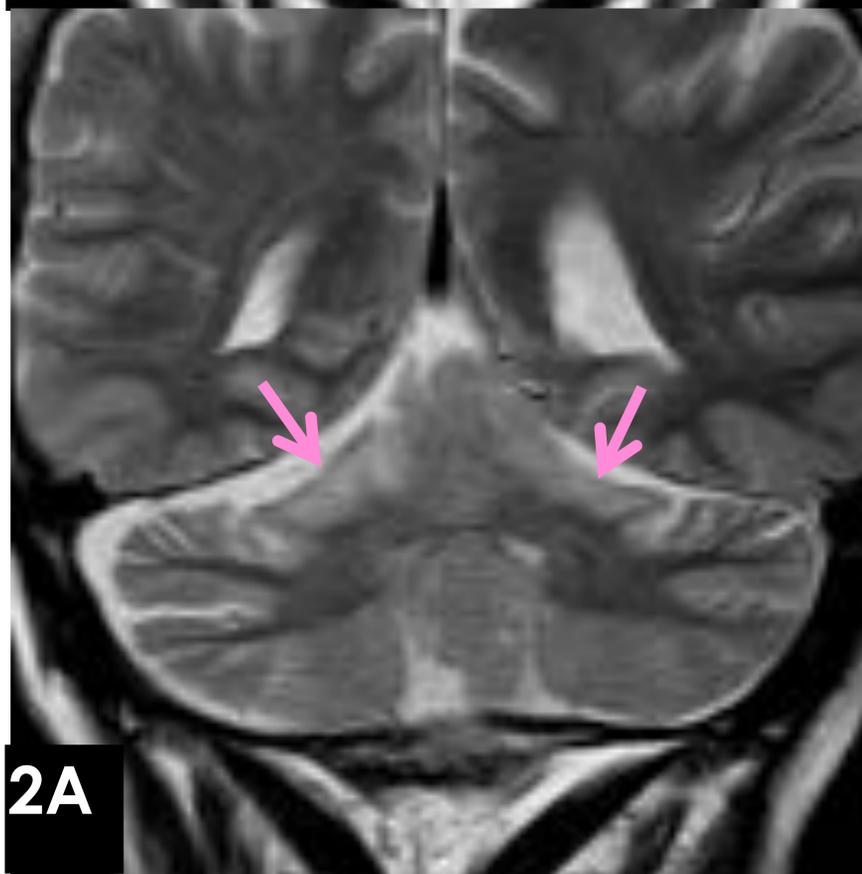
- Es el síndrome neurológico paraneoplásico más frecuente.
- Puede ocurrir casi en cualquier tumor, pero es más frecuente en tumores de mama, ovario, microcítico de pulmón y linfoma de Hogdkin.
- Dan lugar a una destrucción irreversible de las células de Purkinje produciéndose una primera fase de inflamación parenquimatosa con tumefacción del cerebelo, no siempre detectada y una fase final de atrofia.
- Produce una ataxia cerebelosa de inicio subagudo (menos de doce semanas) y de progresión rápida, que hasta en el 70% de los casos precede al diagnóstico del tumor.
- Su diagnóstico definitivo es la demostración de los anticuerpos onconeuronales, pero hasta en el 40% de los casos son negativos.
- No suelen responder bien al tratamiento del tumor primario ni a inmunosupresión, salvo algunos casos relacionados con el linfoma de Hogdkin.



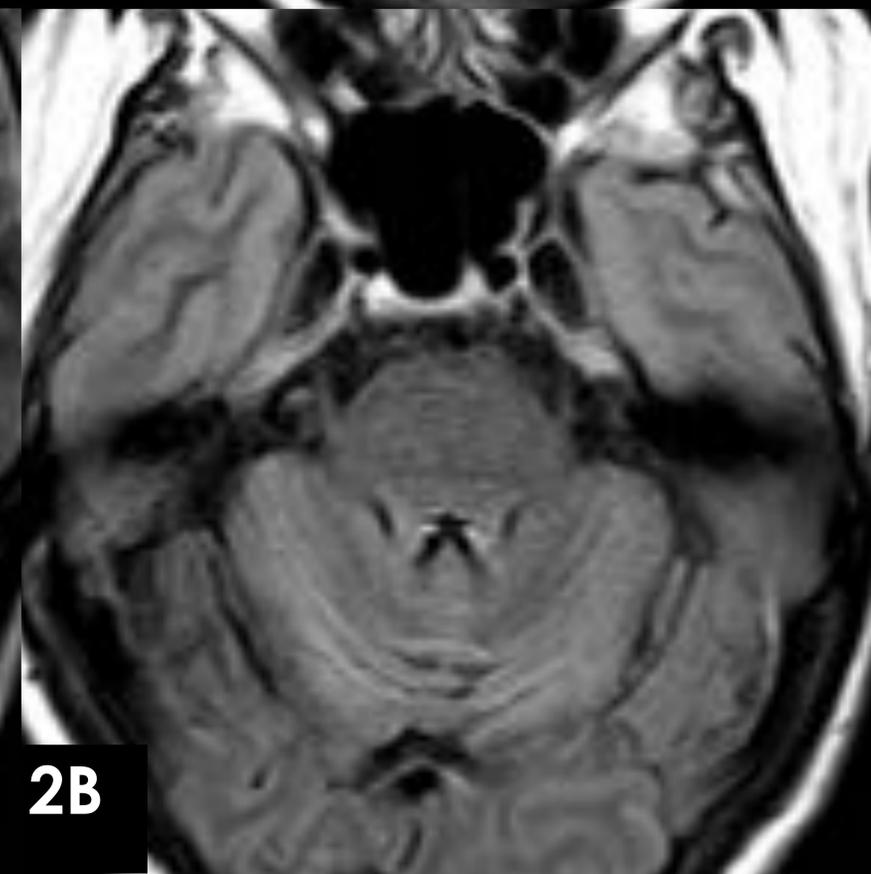
1A



1B



2A



2B

Paciente de 55 años con antecedente de adenocarcinoma de cérvix que presenta un cuadro de disartria y dismetría severas.

Las secuencias T2 coronal y FLAIR axial de la RM inicial (1A y 1B respectivamente), muestran tumefacción e hiperintensidad de señal de ambos hemisferios cerebelosos y del vermis, con disminución de cisternas y del IV ventrículo.

La RM de control realizada dos años después (2A y 2B), muestra evolución a atrofia con pérdida de volumen del vermis y regiones paravermianas superiores (flechas), con ampliación del espacio extraaxial entre folias. Persiste una discreta alteración de la señal.

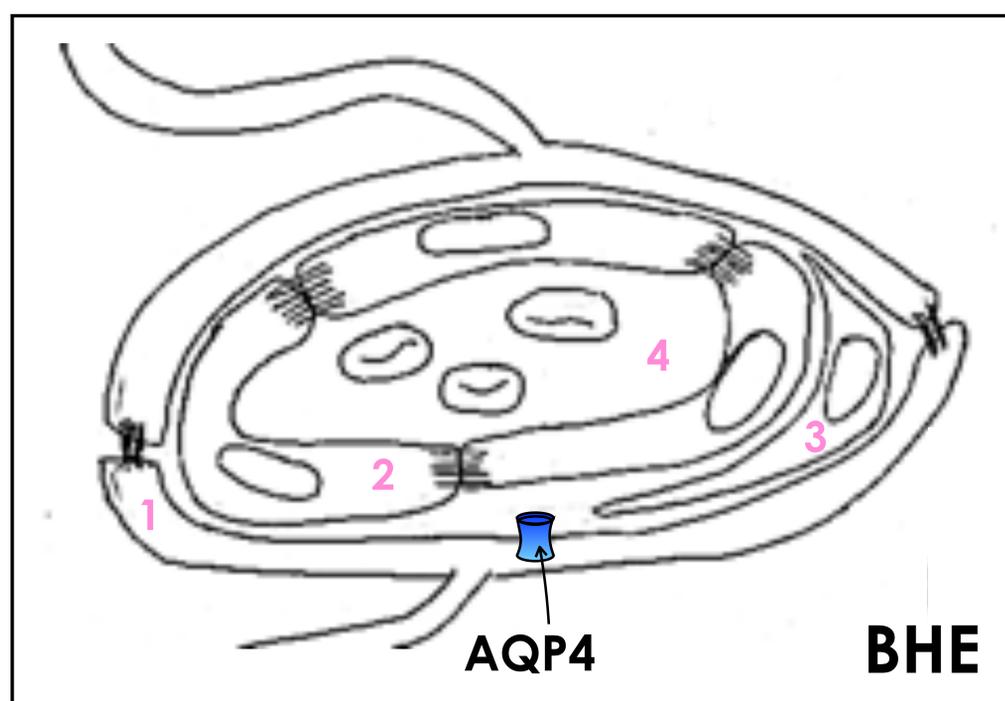
Dos años después del inicio del cuadro fue diagnosticada de adenocarcinoma de pulmón. Los anticuerpos onconeuronales fueron negativos.



II. Síndromes desmielinizantes

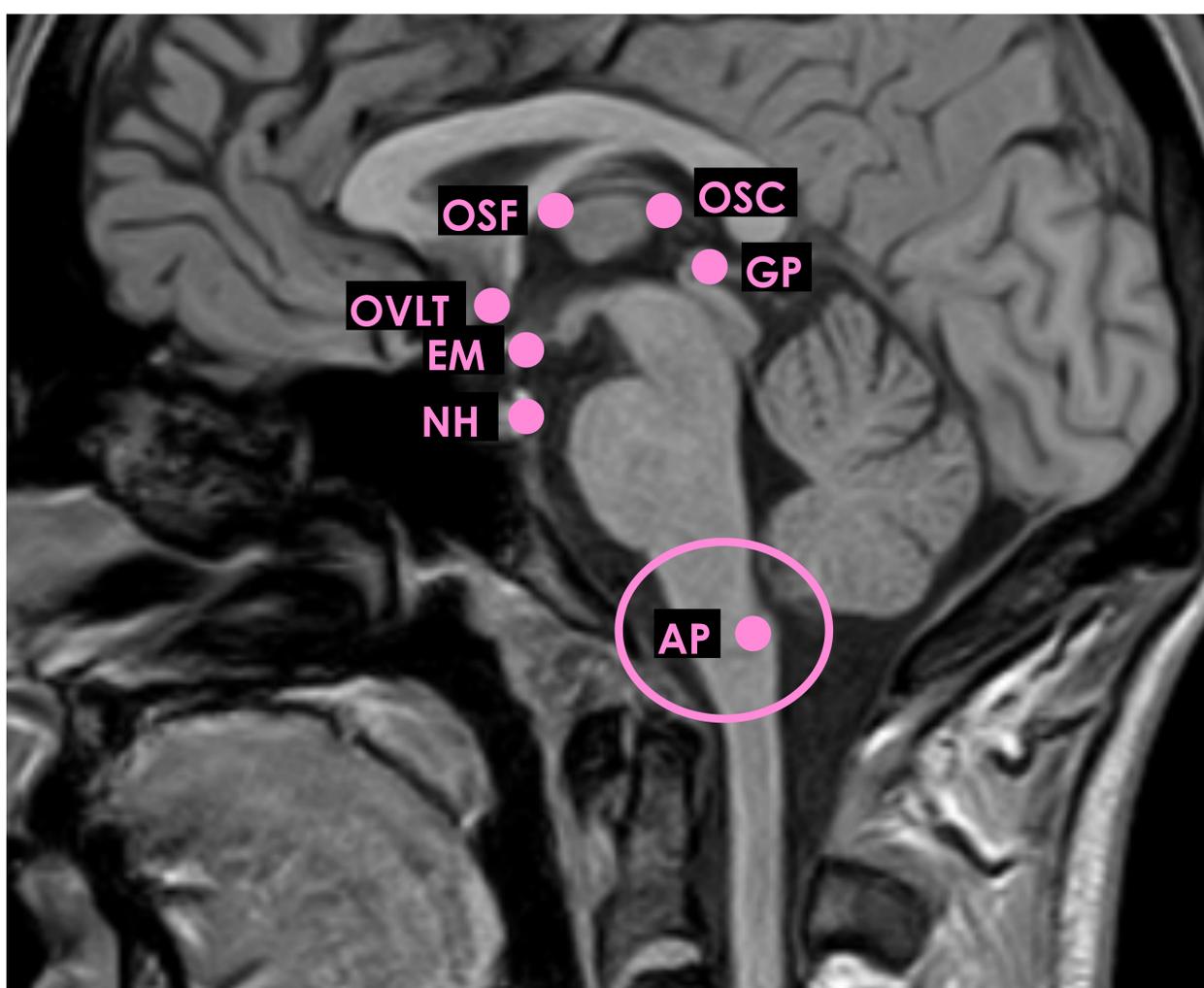
Anticuerpos frente a la acuaporina 4 (AQP4)

- Están relacionados con los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO).
- La acuaporina 4 (AQP4) es un canal de agua transmembrana presente en los pies de los astrocitos, es el canal de agua más frecuente en el SNC.
- Tiene una expresión particularmente elevada en los órganos circunventriculares.



1. Pie de astrocito
2. Endotelio capilar
3. Pericitio
4. Luz capilar

Esquema que muestra la localización de la acuaporina 4 (AQP4) en los pies de los astrocitos de la barrera hematoencefálica (BHE). Elaboración propia.



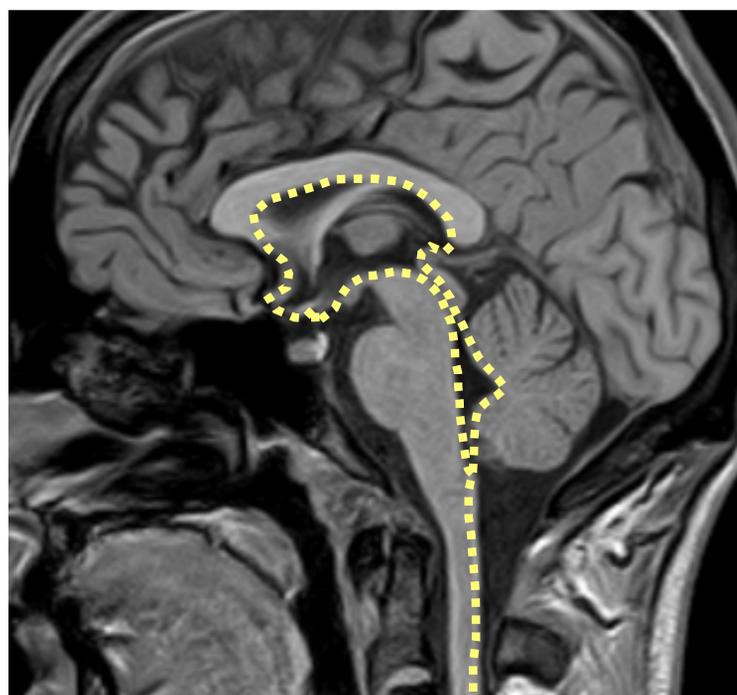
ÓRGANOS CIRCUNVENTRICULARES

- ★ Están localizados alrededor del III y IV ventrículos
- ★ Están muy vascularizados y sus capilares son muy permeables pues tienen funciones homeostáticas, intervienen en la la sed, la alimentación y el vómito.
- ★ Entre ellos está el área postrema, situada en el margen posterior de la unión bulbomedular, adyacente al óbex del IV ventrículo.

OSF: Órgano subfornical
 OVLT: Órgano vascular de la lámina terminal
 EM: Eminencia media
 SCO: Órgano subcomisural
 GP: Glándula pineal
 NH: Neurohipófisis
 AP: Área postrema

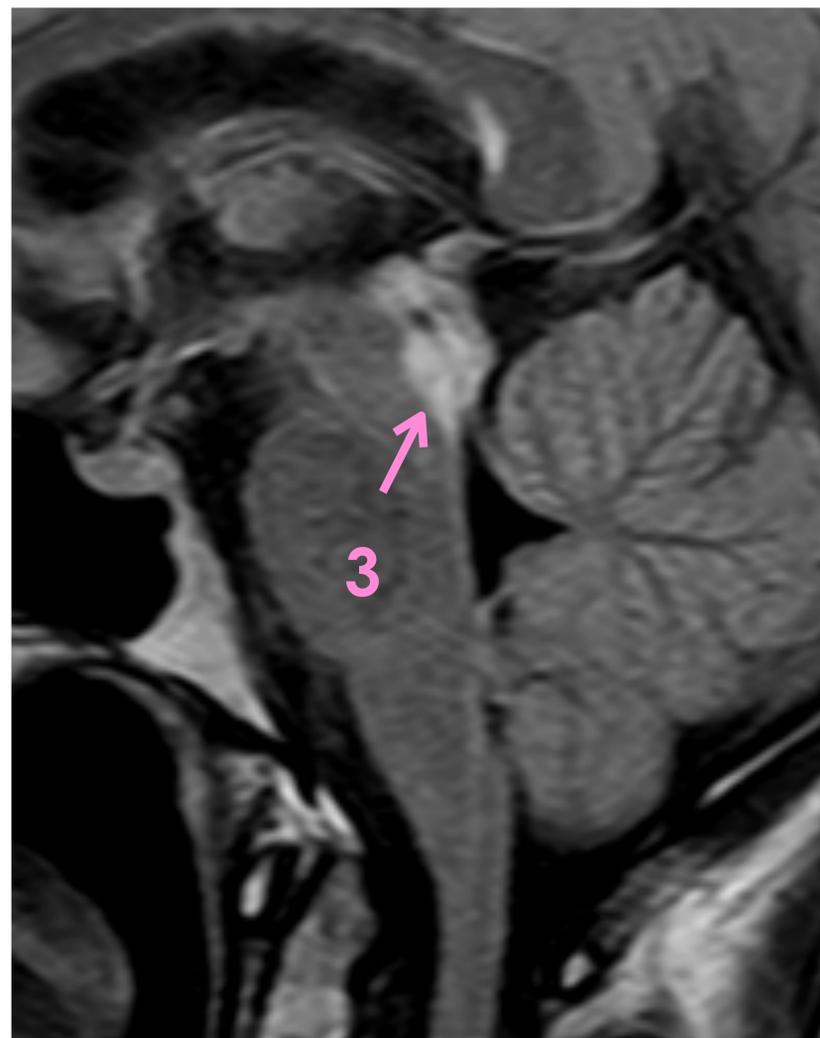
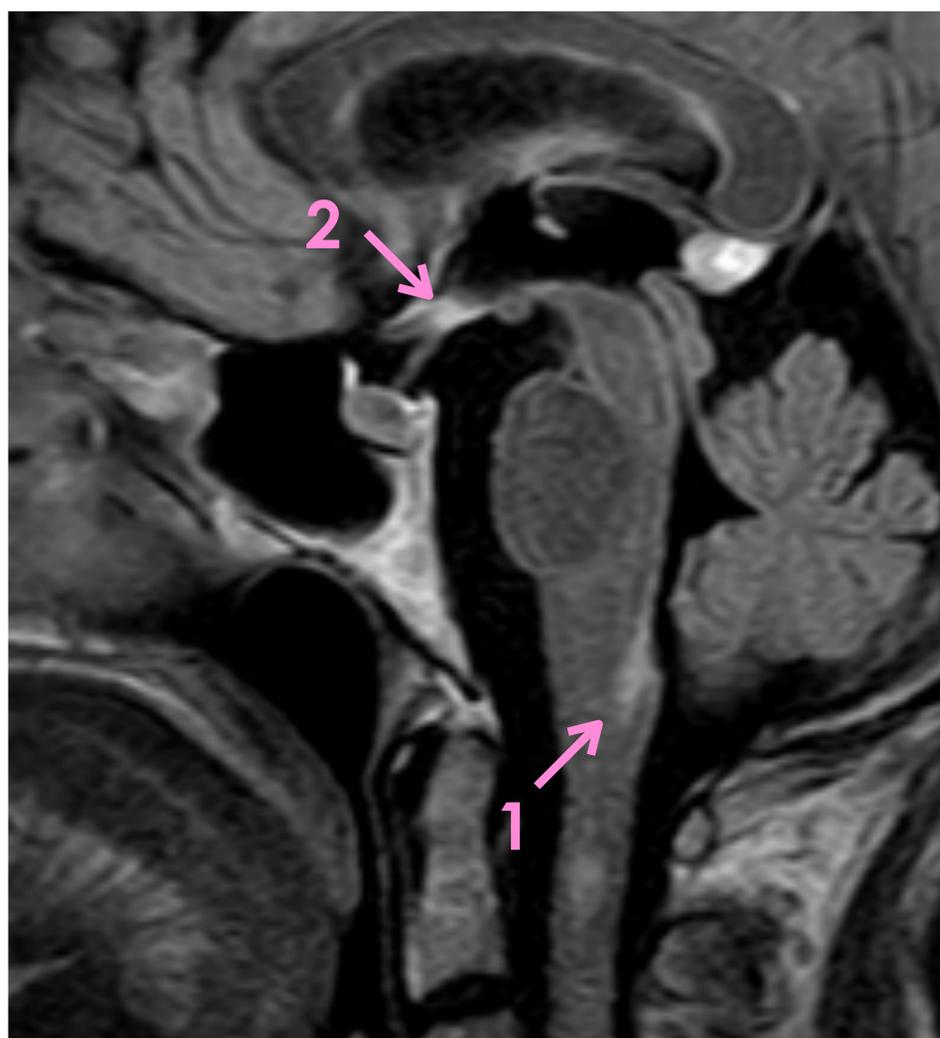


- La afectación del área postrema es específica de los TENMO. Es la zona gatillo quimiorreceptora del vómito, que se activa cuando detecta determinadas sustancias nocivas en la circulación sanguínea.
- El síndrome del área postrema se caracteriza por hipo, náuseas y vómitos incoercibles.



Otras regiones con expresión abundante de AQP4 típicamente afectadas en los trastornos del espectro NMO:

- ★ Quiasma óptico
- ★ Hipotálamo
- ★ Regiones periependimarias: alrededor de ventrículos laterales, III y IV ventrículos, acueducto de Silvio, alrededor del conducto endimario de la médula espinal y superficie endimaria del cuerpo calloso
- ★ Tronco del encéfalo

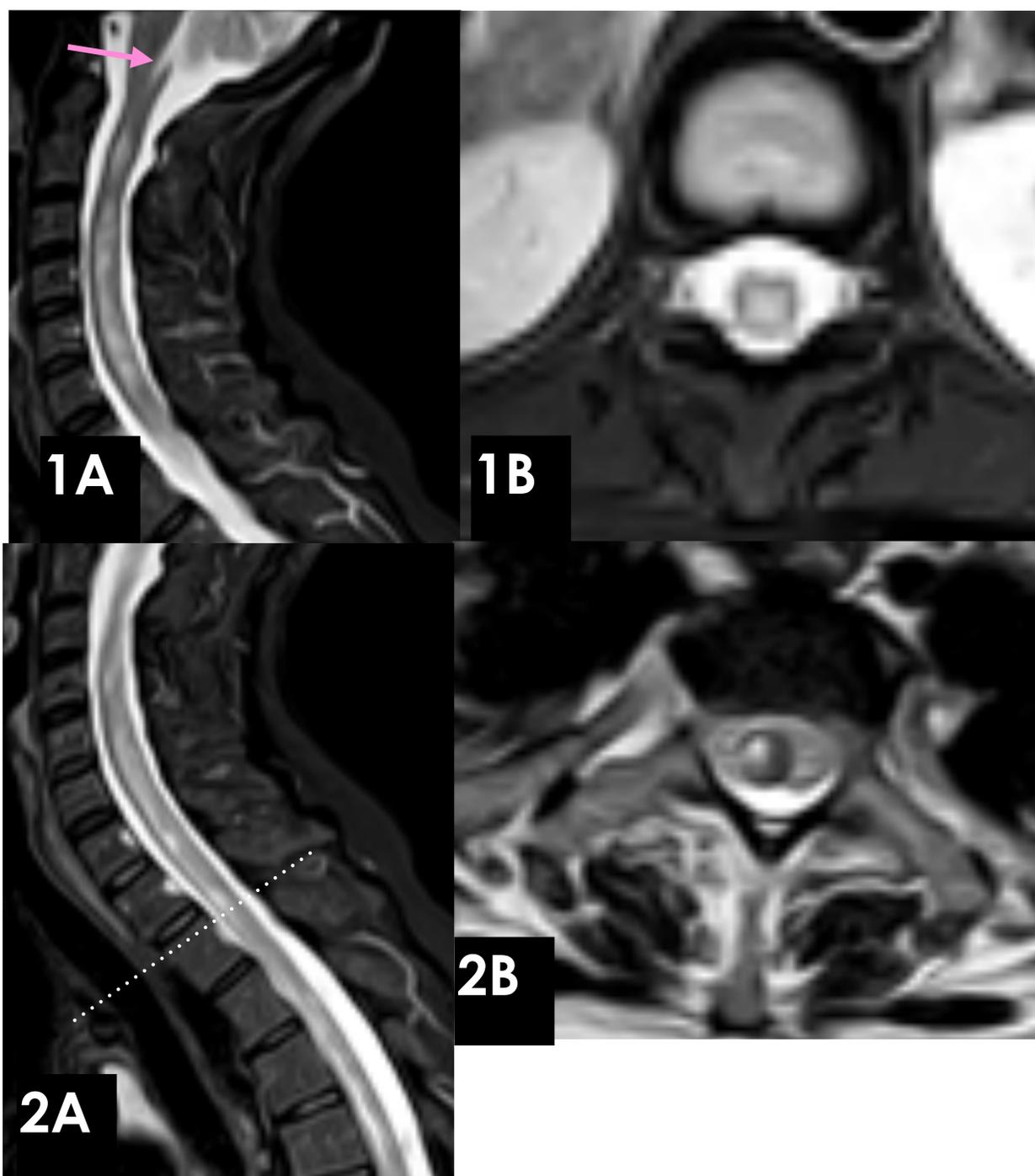


Secuencias FLAIR sagitales de distintos pacientes con trastorno del espectro NMO que muestran lesiones típicas, localizadas en el área postrema (1), hipotálamo (2) y región periacueductal del mesencéfalo (3). **Las lesiones en área postrema o alrededor del acueducto de Silvio son muy específicas**



AFECTACIÓN MEDULAR

- El hallazgo más específico es una mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE), con una extensión longitudinal mayor a 3 cuerpos vertebrales. Los trastornos del espectro NMO son la causa más frecuente de MTLE.
- En el plano axial la afectación suele ser centromedular, porque lo más afectado es la sustancia gris alrededor del conducto ependimario.
- Suele afectar especialmente a segmentos cervicales, dorsales o cervicodorsales.
- Las lesiones punteadas brillantes (*"bright spotty lesions"*) son muy específicas, son focos de señal mayor que la del LCR en T2 axial, cuya fisiopatología no se conoce muy bien, pero se cree que reflejan un daño más profundo, con cambios necróticos y microquísticos.
- En fases avanzadas puede existir atrofia medular.



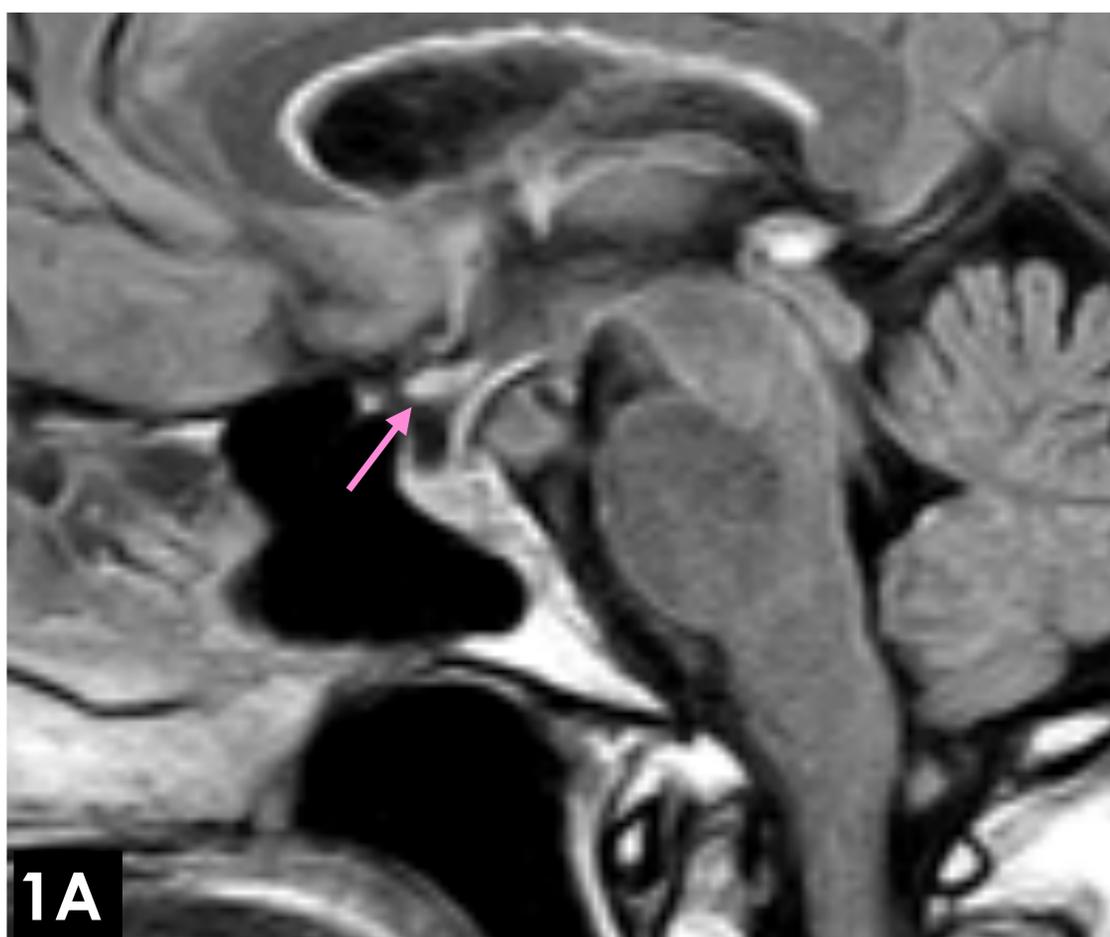
La secuencia STIR sagital (1A) muestra una afectación medular con una longitud mayor a 3 cuerpos vertebrales y una lesión en el área postrema (flecha) en un paciente con TENMO. La secuencia SPIR axial (1B) muestra su distribución centromedular.

La imagen STIR sagital en la esquina inferior izquierda (2A) muestra **lesiones punteadas brillantes**. La línea de puntos corresponde a la imagen T2 TSE axial situada a su derecha (2B), a la altura de una lesión punteada brillante.



AFECTACIÓN DE LA VIA ÓPTICA

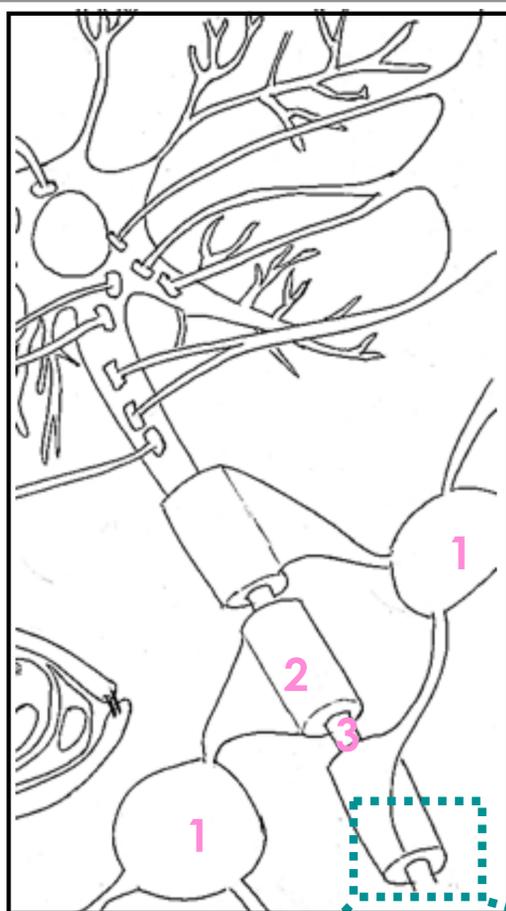
- Generalmente es **bilateral**.
- Suele ser **longitudinalmente extensa**, de forma que, suele afectar a más de la mitad de la longitud del nervio óptico.
- Es **posterior** afecta preferentemente a la porción intracraneal del nervio óptico, quiasma y cintilla ópticos.
- En fase aguda o subaguda el nervio se encuentra engrosado, hiperintenso y realza.
- En fase crónica presenta un aspecto atrófico.



La secuencia FLAIR sagital (1A) muestra hiperintensidad del quiasma óptico en un paciente con TENMO.

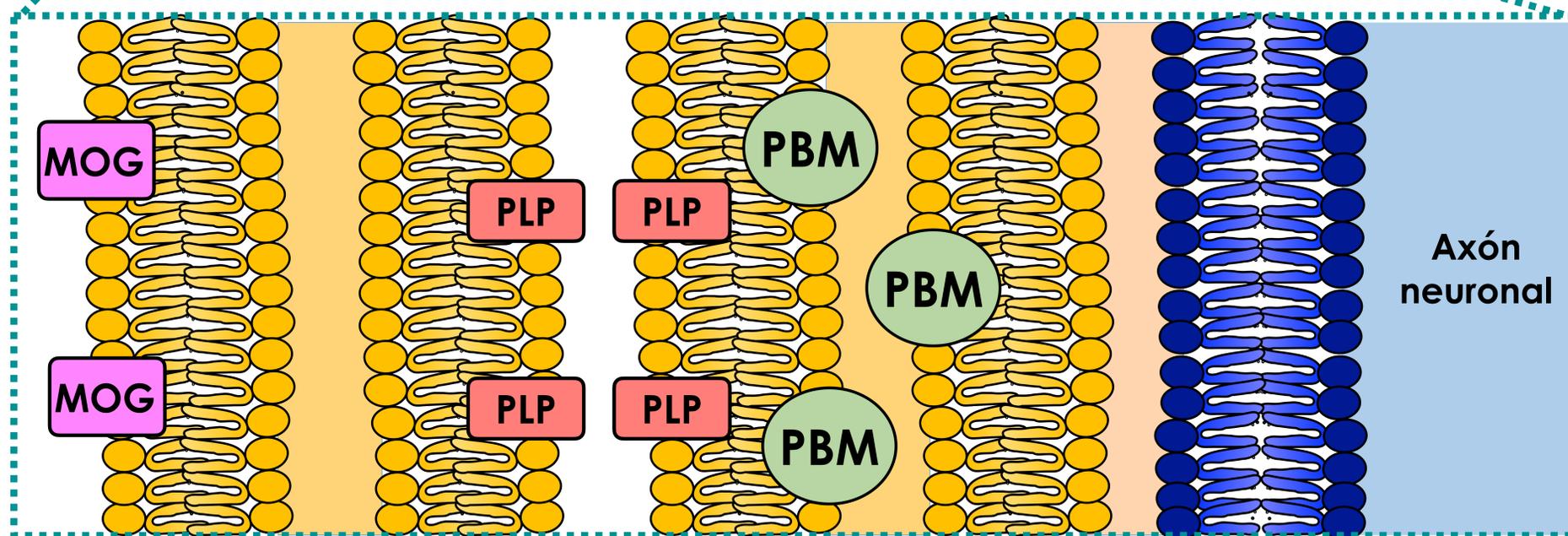
Imágenes T2 coronales con supresión grasa (2A y 2B) que muestran atrofia e hiperseñal de la porción intraorbitaria de ambos nervios y quiasma ópticos en otro paciente, en fase crónica.

Anticuerpos frente a la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOG)



- ★ La glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos (MOG) es una proteína minoritaria de la mielina, que se sitúa en la superficie externa de la membrana y cuya función todavía no se conoce muy bien.
- ★ Estos anticuerpos dan lugar a un grupo de enfermedades cuyas características clínicas y radiológicas aún no están muy bien definidas.
- ★ Existe controversia sobre si la presencia de estos anticuerpos constituye una entidad independiente, o bien, son una manifestación de otras entidades; **Últimamente se tienden a considerar como un espectro independiente de enfermedades.**

1. Oligodendrocito
2. Vaina de mielina
3. Axón neuronal



Membranas de los oligodendrocitos formando las vainas de mielina

Esquema que muestra la localización de la glicoproteína de mielina de los oligodendrocitos (MOG) en la membrana externa de los mismos. También se representa la proteína básica de mielina (PBM) en la superficie intracelular de la membrana, una de las más abundantes y que se cree uno de los autoantígenos más importantes, al igual que la proteína proteolípida (PLP), por ejemplo en la encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM). Elaboración propia.



CLASIFICACIÓN PROPUESTA POR EL E. U. PAEDIATRIC MOG CONSORTIUM (2020)

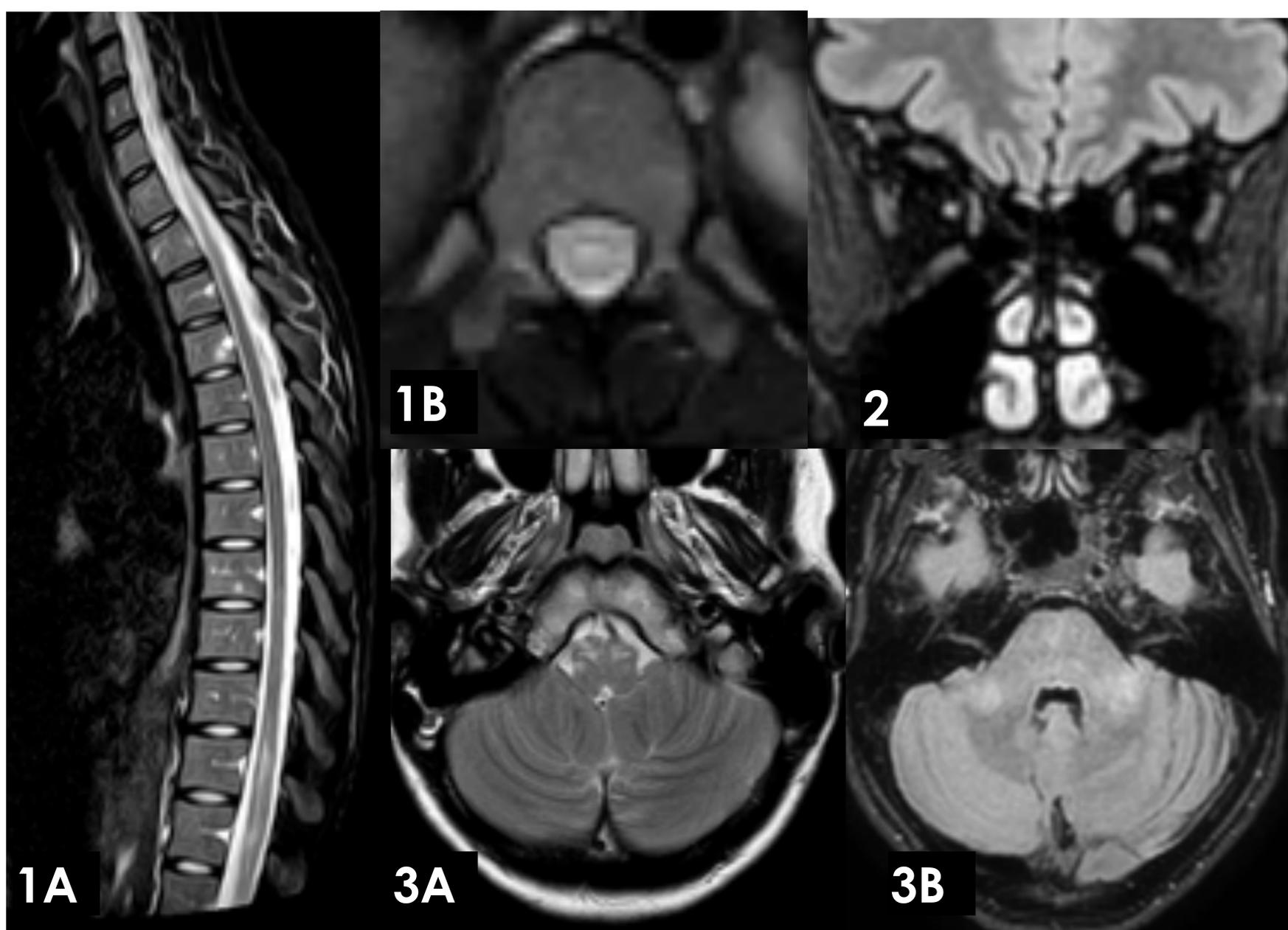
FENOTIPOS TÍPICOS		FENOTIPOS ATÍPICOS
MONOFÁSICOS	RECURRENTES	
ADEM	MDEM/ADEM-Neuritis óptica	Encefalitis cortical. Síndromes de solapamiento (antiNMDAR) y crisis aisladas.
Neuritis óptica/"Neuritis óptica plus"	Neuritis óptica recurrente (RON)	"Leucodistrofia-Like"
Mielitis aislada		Desmielinización combinada SNC y SNP
"TENMO-Ilke"	"TENMO-Like" Recurrente	No clasificables

FENOTIPOS:

- ★ Un 50% de los pacientes con **encefalomielitis aguda diseminada (ADEM)** tienen anticuerpos anti-MOG, es el fenotipo **más frecuente en niños**.
- ★ El fenotipo **neuritis óptica recurrente (RON)** es el **más frecuente en adultos**.
- ★ El fenotipo **"trastorno del espectro NMO-Like"** ocurre en pacientes con neuritis óptica y mielitis longitudinalmente extensa que **carecen de anticuerpos anti-AQP4, pero presentan anti-MOG**.
- ★ El fenotipo "neuritis óptica-plus" se caracteriza por realce perineural y de partes blandas intraorbitarias.
- ★ La encefalitis se ha descrito fundamentalmente en adultos. Cursa con encefalopatía y la RM puede ser normal o mostrar lesiones corticales, por lo que también se denomina **encefalitis cortical**. No se sabe si son los antiMOG los que causan la encefalitis, se cree que podría deberse a otros anticuerpos. Se han descrito **síndromes de solapamiento** en los que coexisten los anticuerpos anti-MOG con los antiNMDAR. Estos pacientes tienen episodios concurrentes o separados en los que la clínica es compatible con encefalitis anti-NMDAR y la radiología es compatible con trastornos relacionados con anti-MOG.

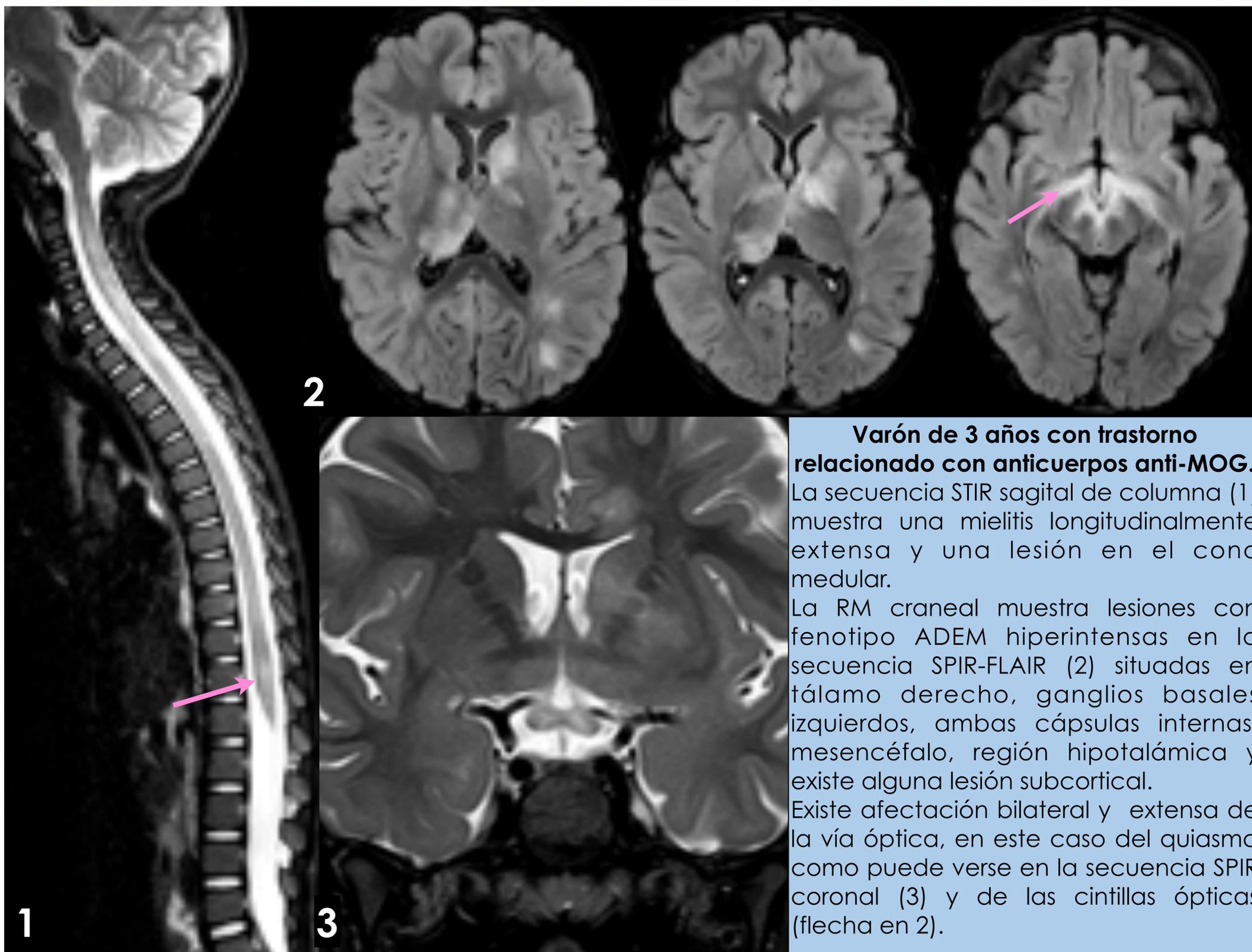
AFECTACIÓN MEDULAR

- Afecta típicamente a la sustancia gris, por lo que su distribución es **centromedular**: en secuencias sagitales T2 da lugar a una imagen lineal hiperintensa con dirección craneocaudal, que se rodea de un área hiperintensa peor definida. En imágenes axiales produce el **signo de la "H"**, que consiste en una hiperintensidad de la sustancia gris en secuencias T2 TSE (no en secuencias T2* EG pues la sustancia gris se ve hiperintensa de forma fisiológica).
- Suele ser **longitudinalmente extensa**, y puede ser indistinguible de los TENMO, pero es habitual que existan varias lesiones no contiguas y en ocasiones, pueden ser longitudinalmente cortas.
- Localización: médula cervicodorsal y **cono medular**. La afectación del cono medular es frecuente y característica y ayuda a distinguirla de los TENMO. Da lugar a disfunción urinaria, intestinal y disfunción eréctil.



Mujer de 22 años con trastorno relacionado con anticuerpos anti-MOG.

La RM de columna muestra lesiones en el cono medular de localización centromedular hiperintensas en secuencias STIR sagital (1A) y SPIR axial (1B). La RM craneal realizada por síndrome cerebeloso subagudo muestra lesiones en ambas olivas bulbares, pedúnculos cerebelosos medios y sutil en la región central de la protuberancia de distribución bilateral y simétrica, en las secuencias T2 (3A) y SPIR-FLAIR (3B). Se aprecian secuelas de neuritis óptica derecha con hiperintensidad y adelgazamiento del nervio óptico derecho en la secuencia SPIR-FLAIR coronal (2).



Varón de 3 años con trastorno relacionado con anticuerpos anti-MOG.

La secuencia STIR sagital de columna (1) muestra una mielitis longitudinalmente extensa y una lesión en el cono medular.

La RM craneal muestra lesiones con fenotipo ADEM hiperintensas en la secuencia SPIR-FLAIR (2) situadas en tálamo derecho, ganglios basales izquierdos, ambas cápsulas internas, mesencéfalo, región hipotalámica y existe alguna lesión subcortical.

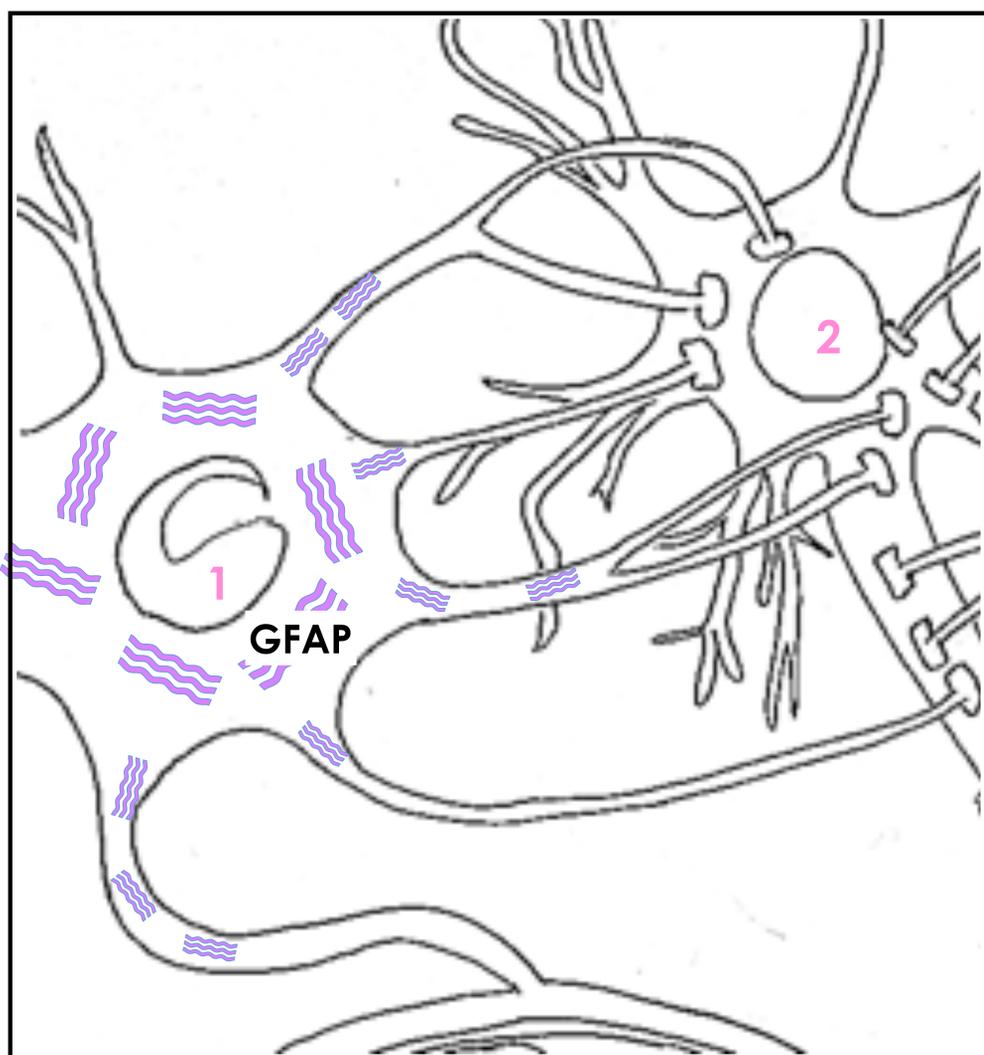
Existe afectación bilateral y extensa de la vía óptica, en este caso del quiasma como puede verse en la secuencia SPIR coronal (3) y de las cintillas ópticas (flecha en 2).

AFECTACIÓN DE LA VIA ÓPTICA

- El patrón es uni o bilateral (en el 50% de los casos es bilateral simultánea).
- Longitudinalmente extensa.
- Anterior, con edema del disco óptico y relativo respeto del quiasma y las cintillas.
- El fenotipo “NO-Plus” es la presencia de realce perineural e inflamación de las partes blandas intraorbitarias. Se ha descrito hasta en el 50% de los pacientes.
- Curiosamente algunos pacientes con episodios recurrentes de neuritis óptica que cumplen criterios de neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica (CRION) tienen anticuerpos anti-MOG.



Anticuerpos frente a la proteína gliofibrilar ácida (GFAP)



1. Astrocito

2. Neurona

Esquema que muestra la localización de la proteína gliofibrilar ácida formando parte del citoesqueleto de los astrocitos ().

Elaboración propia.

- La GFAP es una proteína intracelular que forma parte del **citoesqueleto de los astrocitos maduros**.
- Están relacionados con la astrocitopatía GFAP. Se cree que la inmunidad celular mediada por células T desempeña un papel más importante en esta enfermedad que los anticuerpos anti-GFAP, pues al ser una proteína intracelular, la interacción antígeno-anticuerpo es difícil.
- Por ello algunos autores sostienen que la detección de anticuerpos anti-GFAP no es obligatoria para el diagnóstico, ya que podría tratarse de un hallazgo inmunológico acompañante en pacientes con **mielomeningoencefalitis autoinmune**.

- Una cuarta parte de los casos están relacionados con una neoplasia subyacente, especialmente teratoma, por lo que se plantea un posible origen **paraneoplásico**. También se ha relacionado con enfermedades víricas, aunque no está del todo clara esta relación.
- Se produce una inflamación perivascular, alrededor de los vasos, pero no existe afectación de la pared vascular, es decir, no hay vasculitis.
- Es frecuente la coexistencia con otros autoanticuerpos como los antiNMDAR o antiAQP4, etc. lo que hace su diagnóstico más difícil.



Anticuerpos frente a la proteína gliofibrilar ácida (GFAP)

- Producen meningitis / encefalitis / mielitis aislados o en combinación.
- El fenotipo más frecuente es el de **meningoencefalitis**.
- Puede tener un curso monofásico o recurrente.

CUADRO CLÍNICO

- ★ La clínica más frecuente es de encefalopatía, crisis, cuadros psiquiátricos, temblor y cuadros meníngeos, con cefalea y fiebre.
- ★ La afectación medular produce cuadros sensitivos y motores más leves que otros trastornos desmielinizantes.
- ★ La afectación de la vía óptica también es más leve, con visión borrosa por edema del disco óptico en vez de pérdida de visión dolorosa.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

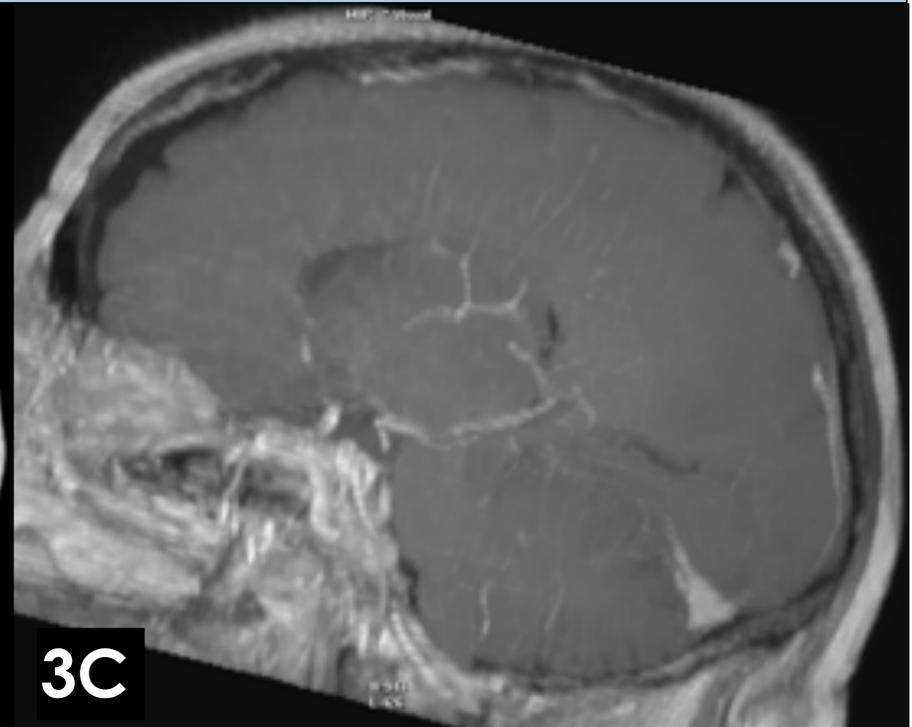
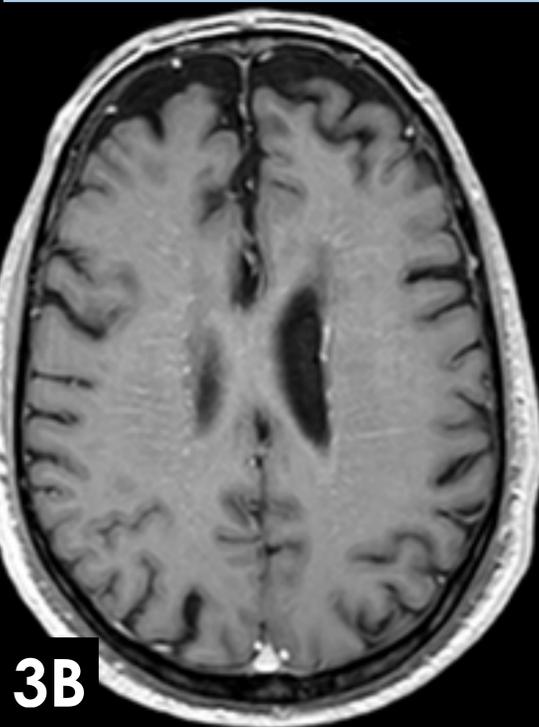
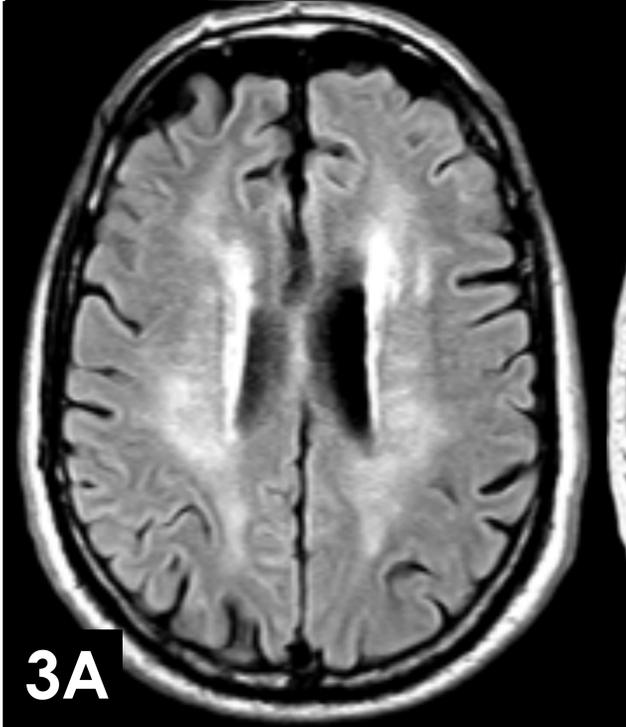
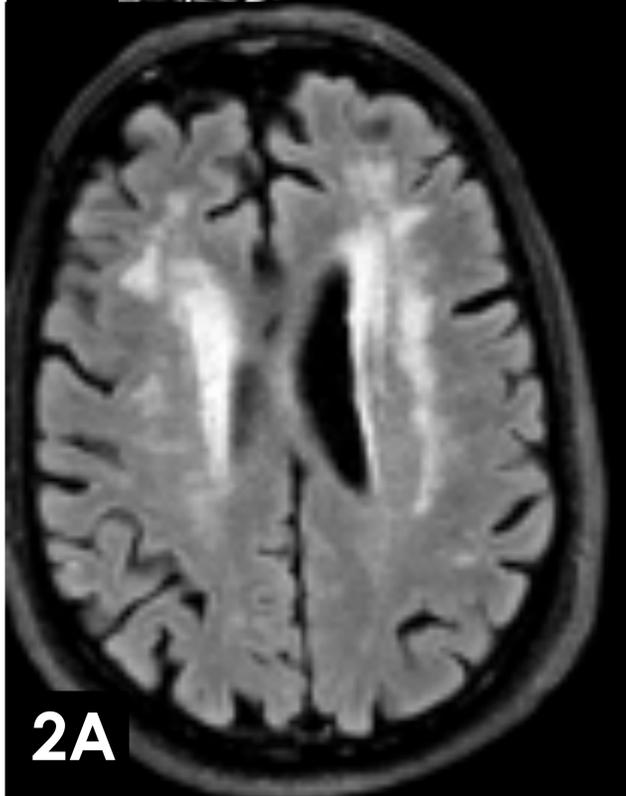
- ★ El patrón más característico es un realce perivascular lineal que emana desde la región periventricular (50% de los casos). También se ha descrito en el cerebelo, emanando desde el IV ventrículo.
- ★ Afectación medular: suele ser una **MTLE**, con patrón **centromedular**, con lesiones más sutiles o peor definidas que en otras entidades. Parece ser frecuente el realce puntiforme o lineal alrededor del conducto ependimario, zona rica en GFAP o la superficie leptomeníngea.
- ★ Otros patrones: realce leptomeníngeo y ependimario, lesiones hiperintensas en T2 en sustancia blanca y anomalías corticales.

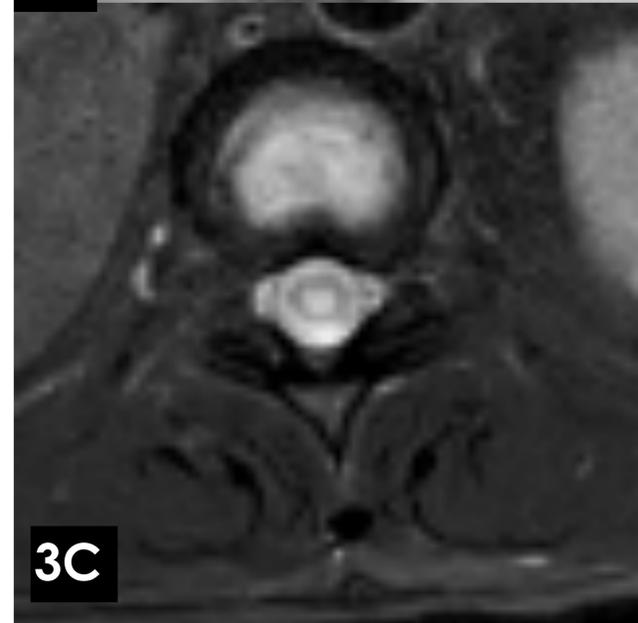
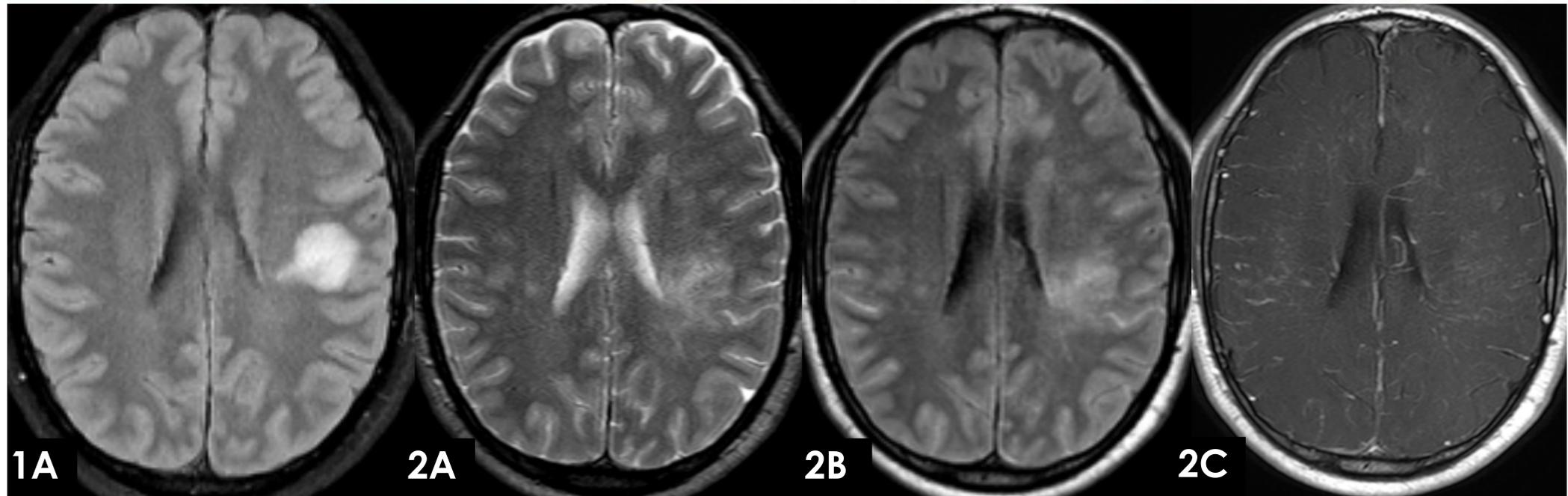


Varón de 76 años que presenta déficit sensitivo-motor, parestesias perineales y episodios de incontinencia urinaria, con probable astrocitopatía GFAP.

Las secuencias sagitales T2 (1A) y STIR (1B) muestran alteración de la señal de la médula cervicodorsal, con un patrón de MTLE.

Dos meses después se realiza RM craneal por deterioro cognitivo. La secuencia FLAIR axial (2A) muestra lesiones de sustancia blanca hiperintensas en ambos hemisferios cerebrales, que fueron atribuidas a microangiopatía isquémica. Sin embargo la RM craneal realizada siete meses después, mostró un cambio en la distribución de dichas lesiones, de forma que en la secuencia FLAIR axial (3A) tenían una localización más profunda y periventricular. Además se aprecia en la secuencia T1 FFE 3D con CIV axial (3B) y reconstrucción sagital (3C) un realce perivascular con patrón radial, emanando de los ventrículos laterales.





Varón de 40 años con probable astrocitopatía GFAP que presenta episodios repetidos de hormigueos en miembro superior e inferior derechos, así como en hemicara ipsilateral. Desarrolla paulatinamente debilidad en ambos miembros inferiores y dificultad para la micción y defecación.

La RM inicial muestra una lesión de bordes bien definidos en la región subcortical frontoparietal izquierda hiperintensa en FLAIR (1A). Siete meses después la lesión aumentó de tamaño y empezó a mostrar unos márgenes mal definidos en secuencias T2 (2A) y aparecieron otras lesiones similares de sustancia blanca en ambos hemisferios cerebrales. En la secuencia FLAIR con gadolinio (2B) existe realce leptomeníngeo en surcos de ambos hemisferios cerebrales. La secuencia con CIV y transferencia de magnetización (2C) muestra realce con patrón perivascular lineal y nodulillar en la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, "emanando" de los ventrículos laterales.

En la RM medular la secuencia STIR (3A) muestra una MTLE, con afectación cervicodorsal, identificando algunas lesiones de aspecto discontinuo en el segmento D9-D12, de localización centromedular en secuencias axiales WATS (3B) y SPIR (3C).



Resumen

Célula	Antígenos		Fenotipos más frecuentes	Tipo de trastorno
Neurona	Intracelular	Yo Tr mGluR1	Degeneración cerebelosa paraneoplásica	Encefalitis autoinmunes
		GAD		
	Superficie	VGKCLG11, AMPA mGluR5, GABAR	Encefalitis límbica	
		MA2	Encefalitis anti-MA2	
		NMDAR	Encefalitis anti-NMDAR	
Oligodendrocito		GQ1b	Encefalitis de Bickerstaff	Procesos desmielinizantes
		MOG	ADEM, RON, TENMO-like (fenotipos típicos) Encefalitis cortical (fenotipo atípico)	
Astrocito	Pie (BHE)	AQP4	Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO)	
	Citoesqueleto	GFAP	Meningoencefalitis	



Conclusiones

- ★ Determinados patrones de afectación en la RM craneal y espinal pueden sugerir un origen autoinmune mediado por anticuerpos.
- ★ La encefalitis límbica es el fenotipo más frecuente de encefalitis autoinmune.
- ★ La encefalitis autoinmune es una de las causas más frecuentes de disfunción del tronco del encéfalo, existiendo varias entidades que lo pueden afectar, como la encefalitis anti-MA2, o de Bickerstaff, así como enfermedades desmielinizantes como los trastornos del espectro NMO o anti-MOG.
- ★ Las lesiones en el área postrema o periacueductales son muy específicas de los TENMO.
- ★ Las lesiones en el cono medular son características de los trastornos anti-MOG (aunque pueden verse en otras patologías como la esclerosis múltiple).
- ★ El patrón de realce perivascular que irradia desde los ventrículos laterales o el IV ventrículo, es característico de la astrocitopatía GFAP.



Referencias

1. Afzali M, Etemadifar M, Ataei A, Tavakoli H, Shafieyoun A. Clinical and radiologic manifestation B-cell mediated autoimmune diseases of central nervous system. *Am J Clin Exp Immunol*. 2020 Jun 15;9(3):28-40. PMID: 32704432; PMCID: PMC7364375.
2. Sechi E, Flanagan EP. Antibody-Mediated Autoimmune Diseases of the CNS: Challenges and Approaches to Diagnosis and Management. *Front Neurol*. 2021 Jul 7;12:673339. doi: 10.3389/fneur.2021.673339. PMID: 34305787; PMCID: PMC8292678.
3. Dade M, Berzero G, Izquierdo C, Giry M, Benazra M, Delattre JY, Psimaras D, Alentorn A. Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies. *Int J Mol Sci*. 2020 May 24;21(10):3701. doi: 10.3390/ijms21103701. PMID: 32456344; PMCID: PMC7279468.
4. Targonska B, Frost J, Prabhu S. Anti-Ma2-antibody-associated encephalitis: An atypical paraneoplastic neurologic syndrome. *SA J Radiol*. 2018 May 17;22(1):1310. doi: 10.4102/sajr.v22i1.1310. PMID: 31754496; PMCID: PMC6837793.
5. Urbach H, Meyer PT, Jamneala G. En: Bakhof et al (eds). *Clinical Neuroradiology*. Springer; 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-319-61423-6_72-1
6. Guasp M, Dalmau J. Encephalitis associated with antibodies against the NMDA receptor. *Med Clin (Barc)*. 2018 Jul 23;151(2):71-79. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2017.10.015. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29183618.
7. Sudhakar SV, Muthusamy K, Shroff M. Imaging of Childhood Inflammatory Brain Diseases. *Top Magn Reson Imaging*. 2018 Dec;27(6):409-431. doi: 10.1097/RMR.000000000000187. PMID: 30516693.
8. Bacchi S, Franke K, Wewegama D, Needham E, Patel S, Menon D. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: A systematic review. *J Clin Neurosci*. 2018 Jun;52:54-59. doi: 10.1016/j.jocn.2018.03.026. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29605275.
9. Scheer S, John RM. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Children and Adolescents. *J Pediatr Health Care*. 2016 Jul-Aug;30(4):347-58. doi: 10.1016/j.pedhc.2015.09.004. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26507948.
10. Yoshikawa K, Kuwahara M, Morikawa M, Kusunoki S. Bickerstaff brainstem encephalitis with or without anti-GQ1b antibody. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Sep 15;7(6):e889. doi: 10.1212/NXI.0000000000000889. PMID: 32934014; PMCID: PMC7524576.



- 11.Zoghaib R, Sreij A, Maalouf N, Freiha J, Kikano R, Riachi N, Chalah MA, Ayache SS, Ahdab R. Autoimmune Brainstem Encephalitis: An Illustrative Case and a Review of the Literature. *J Clin Med*. 2021 Jul 1;10(13):2970. doi: 10.3390/jcm10132970. PMID: 34279454; PMCID: PMC8269049.
- 12.Uribe S M R, Suárez H F, Sandoval R P, Mellado T P. Síndrome anti-GQ1b: Descripción de cuatro pacientes y revisión de la literatura [Anti-GQ1b syndrome: report of four cases]. *Rev Med Chil*. 2013 Sep;141(9):1211-5. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872013000900016. PMID: 24522427.
- 13.Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 May;84(5):576-83. doi: 10.1136/jnnp-2012-302824. Epub 2012 Sep 15. PMID: 22984203.
- 14.Romano N, Federici M, Castaldi A. Imaging Presentation of Bickerstaff Brainstem Encephalitis. *Neurohospitalist*. 2021 Oct;11(4):370-372. doi: 10.1177/1941874421993671. Epub 2021 Feb 8. PMID: 34567402; PMCID: PMC8442150.
- 15.Dutra BG, da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM Júnior. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis. *Radiographics*. 2018 Jan-Feb;38(1):169-193. doi: 10.1148/rg.2018170141. Erratum in: *Radiographics*. 2018 Mar-Apr;38(2):662. PMID: 29320331.
- 16.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, Hachohen 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. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.10.006. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33162302.
- 17.Brill L, Ganelin-Cohen E, Dabby R, Rabinowicz S, Zohar-Dayana E, Rein N, Aloni E, Karmon Y, Vaknin-Dembinsky A. Age-Related Clinical Presentation of MOG-IgG Seropositivity in Israel. *Front Neurol*. 2021 Jan 21;11:612304. doi: 10.3389/fneur.2020.612304. PMID: 33584514; PMCID: PMC7874097.
- 18.Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, Morris PP, Sechi E, Zalewski NL, Weinshenker BG, Shosha E, Lucchinetti CF, Fryer JP, Lopez-Chiriboga AS, Chen JC, Jitprapaikulsan J, McKeon A, Gadoth A, Keegan BM, Tillema JM, Naddaf E, Patterson MC, Messacar K, Tyler KL, Flanagan EP. Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody. *JAMA Neurol*. 2019 Mar 1;76(3):301-309. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4053. PMID: 30575890; PMCID: PMC6440233.
- 19.Shan F, Long Y, Qiu W. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Review of the Literature. *Front Immunol*. 2018 Dec 5;9:2802. doi: 10.3389/fimmu.2018.02802. PMID: 30568655; PMCID: PMC6290896.
- 20.Kunchok A, Zekeridou A, McKeon A. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Curr Opin Neurol*. 2019 Jun;32(3):452-458. doi: 10.1097/WCO.0000000000000676. PMID: 30724768; PMCID: PMC6522205.