

Neuropatía distal adquirida desmielinizante y simétrica anti-myelin-associated glycoprotein: a propósito de un caso clínico

Valeria Rocha Pagés^{1*} , Heber Hackembruch² , Pablo Muxí¹ 

¹Medicina Personalizada y Hospital Británico. Montevideo, Uruguay

²Clínica de Neurofisiología Charcot. Montevideo, Uruguay

Fecha de recepción: 10-03-2025

Fecha de aceptación: 09-06-2025

*Correspondencia: Valeria Rocha Pagés. valeriarochapages@gmail.com

Resumen

La neuropatía anti-myelin-associated glycoprotein (MAG) es una neuropatía desmielinizante crónica, caracterizada por desmielinización distal del nervio periférico. Se manifiesta principalmente con parestesias y ataxia progresiva. Presentamos el caso clínico de un hombre de 83 años, diabético, quien desde hace 4 años presentaba parestesias en miembros inferiores (MMII), de carácter estable. En el último año se añadieron parestesias en manos e inestabilidad en la marcha. Al examen, se constató temblor postural de manos, fuerza conservada, arreflexia generalizada, hipoestesia distal y parestesia en MMII con patrón largo dependiente. Estática inestable y Romberg sin latencia. Ante un síndrome sensitivo simétrico distal, con ataxia propioceptiva, se plantea una neuropatía sensitiva con un cambio clínico-evolutivo. Se realiza neuroconducción que evidencia potenciales sensitivos ausentes. Potenciales motores con velocidades de conducción levemente reducidas pero con latencias distales muy aumentadas (desmielinización distal). El líquido cefalorraquídeo evidenció proteinorraquia sin células. Además, presentó un componente monoclonal IgM y anticuerpo anti-MAG positivo. Se descartaron linfopatías malignas, amiloidosis y POEMS.

La neuropatía anti-MAG es una neuropatía inflamatoria crónica asociada a gammopatías monoclonales. Clínicamente, se caracteriza por parestesias distales y la ataxia sensitiva que progresan con patrón largo dependiente, y la neuroconducción detecta una desmielinización distal. Los anticuerpos anti-MAG son fundamentales, dado que su reacción contra las glicoproteínas del sector distal del nervio periférico explica el cuadro.

La neuropatía anti-MAG debe ser sospechada en pacientes con clínica sugerente. El estudio eléctrico y la serología, asociados al componente monoclonal, permiten su correcto diagnóstico.

Palabras clave: Neuropatía anti-MAG. Neuropatía desmielinizante crónica. Myelin-associated glycoprotein.

La neuropatía con anticuerpos anti-myelin associated glycoprotein (MAG) es una neuropatía desmielinizante crónica, la cual tiene como característica principal la desmielinización distal de los nervios periféricos. Si bien se trata de una enfermedad poco frecuente con una prevalencia de 0,45-1,2 casos/100.000 habitantes, es la más común de las neuropatías paraproteinémicas IgM¹. Su forma de distribución es la de una polineuropatía largo dependiente y sus síntomas

principales son las acroparestesias y la inestabilidad de causa sensorial-sensitiva, de evolución crónica y progresiva². El perfil desmielinizante permitió incluirlas dentro del grupo de las variantes distales DADS (*distal acquired demyelinated and simmetric*) de la neuropatía crónica desmielinizante autoinmune (CIDP), vinculadas a la presencia de un componente monoclonal (DADS-M). En la actualidad existe la tendencia a separar la neuropatía Anti-MAG de este grupo, dado

que tienen una evolución y respuesta al tratamiento diferente al grupo de DADS-M³.

Describiremos y analizaremos un paciente portador de una neuropatía desmielinizante distal anti-MAG desde el punto de vista clínico, neurofisiológico y serológico. Se obtuvo consentimiento informado del paciente y se obtuvo aprobación del Comité de Ética de la Institución.

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de 83 años, con antecedentes de múltiples factores de riesgo vasculares, entre los que destacan diabetes mellitus tipo 2 bien controlada y fibrilación auricular crónica no valvular bajo anticoagulación. Presentaba una historia de 4 años de evolución caracterizada por parestesias en miembros inferiores, interpretadas inicialmente como una polineuropatía metabólica en contexto de su diabetes. El paciente refirió estabilidad clínica hasta hace aproximadamente un año, cuando comenzó con parestesias en las manos e inestabilidad en la marcha, inicialmente de progresión lenta, pero con un cambio evolutivo en los últimos 2 meses, en los cuales notó rápida progresión sintomática y múltiples caídas.

Las parestesias las refirió como distales y simétricas, asociadas a prurito en las palmas de las manos y a un leve temblor postural. No presentó dolor neuropático, cambios autonómicos ni déficit motor.

En el examen neurológico, se constató pares craneales sin alteraciones; miembros sin dismorfias (no presenta pie cavo), sin trastornos tróficos, sin amiotrofias ni actividad muscular espontánea visible. Se observó temblor postural de manos, sin componente de reposo ni cinético. No presentó paresia y mostró arreflexia

generalizada. No presentó dismetría, disinergia ni telebradiquinesia.

La sensibilidad táctil estaba reducida a nivel distal de ambos pies, con sensibilidad profunda propioceptiva abolida (apalestesia) en miembros inferiores de forma simétrica y con un patrón largo-dependiente. Estática inestable, con aumento de la base de sustentación y Romberg sin latencia. Marcha con tendencia al lateropulsión en diferentes sentidos y que logra corregir.

Ante la presencia de un síndrome sensitivo deficitario e irritativo simétrico, distal en los cuatro miembros y con ataxia de probable origen sensorial-sensitivo, se planteó una neuropatía sensitiva. La misma presentó un cambio evolutivo, progresando rápidamente en el último año, lo que llevó a sospechar que no se tratara únicamente de una neuropatía diabética. Por ello, se solicita un estudio de neuroconducción y electromiograma para evaluar el perfil y distribución topográfica actuales (**Figura 1**).

Dicho estudio eléctrico evidenció potenciales sensitivos ausentes o de muy baja amplitud en los cuatro miembros. Potenciales motores de miembros superiores con amplitudes normales. No se encontraron bloques de la conducción motora o dispersión temporal. Las velocidades de conducción motora normales o en algún nervio estaban reducidas levemente, destacándose la presencia de latencias distales aumentadas en miembros superiores con un terminal *latency index* (TLI) disminuido (**Tabla 1**).

En los miembros inferiores, los nervios se encuentran inexcitables. Estos hallazgos se concluyen compatibles con una desmielinización distal, con patrón largo dependiente. A partir de dichos resultados, se estudió el líquido cefalorraquídeo, en el cual se destacó la presencia de una proteinorraquia de 1,1g/L (valor normal

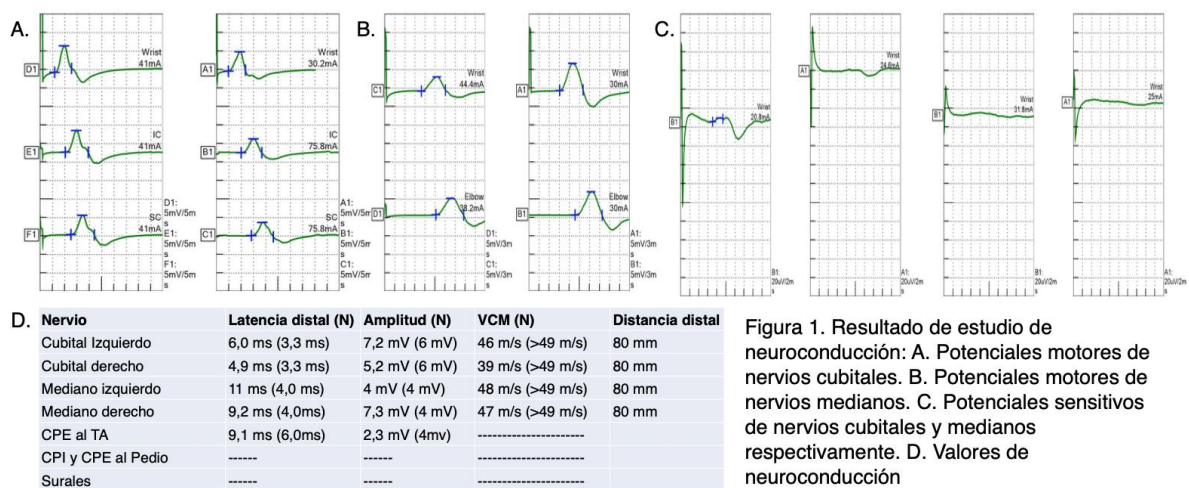


Figura 1. Resultado de estudio de neuroconducción: A. Potenciales motores de nervios cubitales. B. Potenciales motores de nervios medianos. C. Potenciales sensitivos de nervios cubitales y medianos respectivamente. D. Valores de neuroconducción.

Tabla 1. Valores de Terminal Latency Index (TLI) a nivel de miembros superiores.

Nervio	Fórmula	TLI
Nervio Cubital izquierdo	80 / 46 x 6	0,29 (0,33)
Nervio Cubital derecho	80 / 39 x 4,9	0,41 (0,33)
Nervio Mediano izquierdo	80 / 48 x 11	0,15 (0,26)
Nervio Mediano derecho	80 / 47 x 9,2	0,18 (0,26)

< 0,50 g/L) sin células, lo cual confirmó la presencia de una disociación albúmina-citológica.

Respecto al resto de la valoración etiológica, se destaca un proteinograma electroforético en suero que mostró en la zona de las gammaglobulinas un componente de aspecto monoclonal de 0,18 g/dL, evidenciándose en la inmunofijación en suero un pico monoclonal IgM kappa 3,7% - 0,24 g/dL en la zona *gamma* rápida.

Se solicitó serología anti-MAG, detectándose mediante el método ELISA en suero un valor muy aumentado en 56.380 BTU. Además, se solicitaron anticuerpos anti-gangliósidos los cuales fueron todos negativos. De la evaluación hematológica y general se descartaron linfoma linfoplasmocitario/enfermedad de Waldenström, amiloidosis y síndrome de POEMS, concluyéndose el diagnóstico de gammopatía monoclonal de significado incierto IgM. También se descartaron diagnósticos diferenciales infecciosos.

Se diagnosticó, en vista del cuadro clínico y de los resultados neurofisiológicos y serológicos, una neuropatía adquirida, crónica, desmielinizante, simétrica y distal (símil DADS) con componente monoclonal debido a la presencia de anticuerpos anti-MAG. Se inició el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa seriada y, posteriormente, con rituximab, habiendo recibido el paciente el primer ciclo al momento de esta publicación, sin cambios clínicos significativos.

Discusión

La neuropatía anti-MAG es una neuropatía inflamatoria crónica asociada a gammopatías monoclonales IgM, cuya prevalencia dentro de estas alcanza hasta el 50%⁴. La clínica cardinal está dada por las parestias distales y la ataxia sensitiva que progresan con un patrón largo-dependiente; además, un 30% de los pacientes pueden presentar temblor distal a nivel de los miembros superiores. Si bien el caso presentado exhibe las manifestaciones clínicas características con fenotipo tipo DADS, hasta un 17%

de los pacientes pueden presentar una clínica atípica en forma de polirradiculopatía aguda o crónica, neuropatías multifocales o de fibra fina².

El estudio eléctrico es clave para detectar el perfil desmielinizante distal con un TLI disminuido. El TLI es un índice que se obtiene al dividir la distancia distal (en mm) entre el producto de la velocidad del segmento antebraquial por el valor de su latencia distal para cada nervio. Un índice TLI disminuido indica que el nervio está más desmielinizando a nivel distal, en su terminal, y no en su segmento más proximal.

Otras neuropatías desmielinizantes, como el síndrome de POEMS y las formas clásicas de CIDP, cursan con TLI aumentados, lo cual resulta útil en el diagnóstico diferencial de estos cuadros⁵. Es importante destacar que la demora en la realización del estudio eléctrico conlleva a que los nervios, en la evolución, se tornen inexcitables, no pudiendo calcular dicho TLI, tal como ocurrió en nuestro paciente a nivel de los miembros inferiores (neuropatía largo-dependiente)⁶.

La reactividad de anticuerpos anti-MAG se puede demostrar mediante la técnica de ELISA o la técnica Bühlmann Assay en suero, y son fundamentales para la confirmación del diagnóstico. La glicoproteína MAG es un constituyente menor de la mielina que actúa como proteína transmembrana y se cree que participa en la señalización entre las células de Schwann y los axones para optimizar el anclaje y la estabilidad en la unión entre el axón y la vaina de mielina, entre otras funciones⁷. Los anticuerpos anti-MAG de tipo IgM se depositan a nivel de las fibras mielínicas y reaccionan hacia un epítipo de tipo carbohidrato de la glicoproteína MAG siendo directamente patogénicos a nivel del nervio periférico mediante mecanismos dependientes e independientes del complemento⁸.

En el caso presentado se utilizó la técnica de ELISA, considerándose normal un valor menor a 800 BTU. Valores mayores a 7.500 BTU se consideran francamente

elevados, siendo altamente sensibles (92,5%) y específicos (98–100%)⁹. Si bien no hay correlación entre el título de anticuerpos y la severidad de la neuropatía, se ha observado que se produce una disminución en el título de los mismos en pacientes que responden de forma favorable al tratamiento específico¹⁰.

Un 3% de los pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto asocian polineuropatía, siendo más frecuente cuando la inmunoglobulina involucrada es IgM. Entre el 3–10% de los pacientes con polineuropatía se asocian a una gammapatía monoclonal, la frecuencia es más alta si el paciente no tiene otros determinantes etiológicos eventuales. Es de destacar que, por encima de 50 años, el 3,2% de la población presenta una gammapatía monoclonal, esta cifra asciende hasta 7,5–10% en pacientes mayores de 80 años¹¹⁻¹².

Nobile-Orazio et al. estudiaron 75 pacientes con neuropatía asociada con gammapatía monoclonal de IgM, y en 42 (56%) de ellos encontraron que títulos elevados de anticuerpos IgM contra MAG¹³.

Si bien en el pasado se han intentado múltiples modalidades de tratamientos inmunosupresores como la ciclofosfamida, el clorambucil o la fludarabina entre otros, en la actualidad los tratamientos inmunosupresores basados en terapias depletoras de linfocitos B ocupan la principal herramienta terapéutica¹⁴. El tratamiento con fármacos anti-CD20, como el rituximab, ha mostrado resultados beneficiosos en estudios controlados con bajo número de participantes. Si bien la evidencia es de baja calidad y el beneficio se describe en no más del 50% de los pacientes¹⁵, se han señalado factores como la menor edad del paciente y una menor duración de la neuropatía al inicio del tratamiento como predictores de una mejor respuesta⁷. Otras drogas, como el inhibidor de la tirosin kinasa de Bruton ibrutinib, la lenalidomida, el cusatuzumab o los inhibidores de IL-6 (tocilizumab y sarilumab), se encuentran en estudio y podrían formar parte de la pauta de tratamiento en el futuro^{7,16}.

Conclusión

La neuropatía anti-MAG debe ser sospechada en pacientes con clínica sensitiva y ataxia sensitiva propioceptiva progresivas o, como en nuestro caso, donde se evidencia un aceleramiento de un proceso crónico previo, no asociado y estable previamente. Los pacientes con neuropatía anti-MAG presentan un perfil desmielinizante y una gammapatía monoclonal IgM, siendo los títulos elevados de anticuerpos anti-MAG altamente sensibles y específicos para la confirmación diagnóstica.

El perfil desmielinizante distal solo puede ser demostrado por el estudio eléctrico, y la serología anti-MAG

debe solicitarse ante la presencia de un componente monoclonal de tipo IgM en sangre, con el fin de lograr el diagnóstico etiológico. La confirmación serológica y neurofisiológica de la patología resulta fundamental en la diferenciación con otras neuropatías desmielinizantes crónicas, las cuales difieren en cuanto a tratamiento y pronóstico.

Financiamiento

El presente estudio no ha recibido ningún tipo de financiación.

Consentimiento informado

Ambos pacientes fueron notificados de esta publicación. Se encuentran de acuerdo y otorgaron su consentimiento para esta publicación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribución de autoría

Valeria Rocha Pagés: concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción y revisión crítica.

Heber Hackembruch: concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción y revisión crítica.

Pablo Muxi: concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción y revisión crítica.

Aprobado por el Consejo Editorial de la Revista Médica del Uruguay.

Referencias

1. Nobile-Orazio E, Bianco M, Nozza A. Advances in the Treatment of Paraproteinemic Neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2017; 19(12):43. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s11940-017-0479-9>
2. Latov N, Brannagan TH 3rd, Sander HW, Gondim FAA. Anti-MAG neuropathy: historical aspects, clinical-pathological correlations, and considerations for future therapeutic trials. *Neuropatia anti-MAG: aspectos históricos, correlações clínico-patológicas e considerações para ensaios terapêuticos futuros*. *Arq Neuropsiquiatr* 2024; 82(6):1-7. Disponible en: <http://doi.org/10.1055/s-0043-1777728>
3. Menon D, Katzberg HD, Bril V. Treatment Approaches for Atypical CIDP. *Front Neurol* 2021; 12:653734. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fneur.2021.653734>
4. Kuijff ML, Eurlings M, Tio-Gillen AP, et al. Detection of anti-MAG antibodies in polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Neurology* 2009; 73(9):688-95. Disponible en: <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b59a80>
5. Cocito D, Isoardo G, Ciaramitaro P, et al. Terminal latency index in polyneuropathy with IgM paraproteinemia and anti-MAG antibody. *Muscle Nerve* 2001; 24(10):1278-1282. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/mus.1145>

6. Steck AJ, Stalder AK, Renaud S. Anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(5):458-463. Disponible en: <http://doi.org/10.1097/01.wco.0000245368.36576.0d>
7. Steck AJ. Anti-MAG neuropathy: From biology to clinical management. *J Neuroimmunol* 2021; 361:577725. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577725>
8. Latov N, Renaud S. Effector mechanisms in anti-MAG antibody-mediated and other demyelinating neuropathies. *J Neurol Sci* 2004; 220(1-2):127-9. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.jns.2004.03.012>
9. Liberatore G, Giannotta C, Sajeev BP, Morengi E, Terenghi F, Gallia F. Sensitivity and specificity of a commercial ELISA test for anti-MAG antibodies in patients with neuropathy. *J Neuroimmunol* 2020; 345:577288. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577288>
10. Hänggi P, Aliu B, Martin K, Herrendorff R, Steck AJ. Decrease in Serum Anti-MAG Autoantibodies Is Associated With Therapy Response in Patients With Anti-MAG Neuropathy: Retrospective Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 9(1):e1109. Disponible en: <http://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001109>
11. Raheja D, Specht C, Simmons Z. Paraproteinemic neuropathies. *Muscle Nerve* 2015; 51(1):1-13. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/mus.24471>
12. Rison RA, Beydoun SR. Paraproteinemic neuropathy: a practical review. *BMC Neurol* 2016; 16:13. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s12883-016-0532-4>
13. Nobile-Orazio E, Manfredini E, Carpo M, Meucci N, Monaco S, Ferrari S, et al. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol* 1994; 36(3):416-24. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/ana.410360313>
14. Vallat JM, Magy L, Ciron J, Corcia P, Le Masson G, Mathis S. Therapeutic options and management of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Expert Rev Neurother* 2016; 16(9):1111-9. Disponible en: <http://doi.org/10.1080/14737175.2016.1198257>
15. Dalakas MC. Advances in the diagnosis, immunopathogenesis and therapies of IgM-anti-MAG antibody-mediated neuropathies. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11:1756285617746640. Disponible en: <http://doi.org/10.1177/1756285617746640>
16. Stino AM, Elsheikh B, Allen JA. Anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy: Where do we stand?. *Muscle Nerve* 2023; 68(6):823-832. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.27954>

Anti-Myelin-Associated Glycoprotein (MAG) Neuropathy: Case Report

Abstract

Anti-myelin-associated glycoprotein (MAG) neuropathy is a chronic demyelinating neuropathy characterised by distal demyelination of the peripheral nerve. It manifests mainly with paraesthesias and progressive ataxia. We present the clinical case of an 83-year-old man with diabetes, who had been experiencing paraesthesias in the lower limbs (LL) for four years, of a stable nature. During the past year, paraesthesias in the hands and gait instability were added. On examination, postural tremor of the hands, preserved strength, generalised areflexia, distal hypoesthesia, and pallesthesia in the LL with a length-dependent pattern were observed. He also presented with unsteady stance and a Romberg sign without latency.

Given the presence of a distal symmetric sensory syndrome with proprioceptive ataxia, a sensory neuropathy with a clinical-evolutionary change was considered. Nerve conduction studies showed absent sensory potentials. Motor potentials displayed slightly reduced conduction velocities but markedly increased distal latencies (distal demyelination). Cerebrospinal fluid revealed proteinorrachia without cells. In addition, a monoclonal IgM component and positive anti-MAG antibodies were detected. Malignant lymphoproliferative disorders, amyloidosis, and POEMS were ruled out.

Anti-MAG neuropathy is a chronic inflammatory neuropathy associated with monoclonal gammopathies. Clinically, it is characterised by distal paraesthesias and sensory ataxia that progress in a length-dependent pattern, while nerve conduction studies detect distal demyelination. Anti-MAG antibodies are fundamental, as their reaction against glycoproteins in the distal segment of the peripheral nerve explains the condition.

Anti-MAG neuropathy should be suspected in patients with suggestive clinical features. Electrophysiological studies and serology, in association with the monoclonal component, allow an accurate diagnosis.

Keywords: Anti-MAG neuropathy. Chronic demyelinating neuropathy. Myelin-associated glycoprotein.

Neuropatia Anti-Myelin-Associated Glycoprotein (MAG): Relato de Caso

Resumo

A neuropatia anti-myelin-associated glycoprotein (MAG) é uma neuropatia desmielinizante crônica, caracterizada por desmielinização distal do nervo periférico. Manifesta-se principalmente com parestesias e ataxia progressiva. Apresentamos o caso clínico de um homem de 83 anos, diabético, que há 4 anos apresentava parestesias em membros inferiores (MMII), de caráter estável. No último ano acrescentaram-se parestesias nas mãos e instabilidade da marcha. Ao exame, constatou-se tremor postural das mãos, força preservada, arreflexia generalizada, hipoestesia distal e parestesia em MMII com padrão comprimento-dependente. Estática instável e sinal de Romberg sem latência.

Diante de uma síndrome sensitiva simétrica distal, com ataxia proprioceptiva, levantou-se a hipótese de uma neuropatia sensitiva com mudança clínico-evolutiva. O estudo de condução nervosa evidenciou potenciais sensitivos ausentes. Os potenciais motores apresentaram velocidades de condução levemente reduzidas, mas com latências distais muito aumentadas (desmielinização distal). O líquido cefalorraquidiano mostrou proteinorraquia sem células. Além disso, apresentou componente monoclonal IgM e anticorpo anti-MAG positivo. Foram descartadas linfopatias malignas, amiloidose e POEMS.

A neuropatia anti-MAG é uma neuropatia inflamatória crônica associada a gamopatias monoclonais. Clinicamente, caracteriza-se por parestesias distais e ataxia sensitiva que progride com padrão comprimento-dependente, enquanto o estudo de condução nervosa detecta desmielinização distal. Os anticorpos anti-MAG são fundamentais, dado que sua reação contra as glicoproteínas do setor distal do nervo periférico explica o quadro.

A neuropatia anti-MAG deve ser suspeitada em pacientes com clínica sugestiva. O estudo eletrofisiológico e a sorologia, associados ao componente monoclonal, permitem o diagnóstico correto.

Palavras-chave: Neuropatia anti-MAG. Neuropatia desmielinizante crônica. Myelin-associated glycoprotein.
