

**MOGAD: abordagem diagnóstica e terapêutica****MOGAD: diagnostic and therapeutic approach**

DOI:10.34119/bjhrv6n2-033

Recebimento dos originais: 10/02/2023

Aceitação para publicação: 06/03/2023

**Cyndi Karen Jaramillo Pizarro**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidad Catolica de Cuenca - Campus Cuenca

Endereço: Av. de las Américas

E-mail: ckarenjaramillo@hotmail.com

**Andrea Veronica Garcia Pacheco**

Especialista em Medicina Interna

Instituição: Universidad Catolica de Cuenca - Campus Cuenca

Endereço: Av. de las Américas

E-mail: dra.andreagarciainternista@gmail.com

**Juan Antonio Coyago Iñiguez**

Especialista em Medicina Interna

Instituição: Universidad Catolica de Cuenca - Campus Cuenca

Endereço: Av. de las Américas

E-mail: juan.coyago@ucacue.edu.ec

**RESUMO**

A mielina oligodendrócito glicoproteína anticorpo associada à doença, ou MOGAD, é uma patologia inflamatória autoimune do sistema nervoso central, mediada por um processo desmielinizante. Há poucos dados sobre a prevalência e incidência da doença; uma vez que a mielina oligodendrócito glicoproteína (MOG) foi descrita pela primeira vez em 1980, contudo, o seu papel na gênese das doenças autoimunes desmielinizantes só foi reconhecido no século XXI, e não foi até 2018 que as diferenças da MOGAD com esclerose múltipla e neuromielite óptica foram esclarecidas. Os doentes podem apresentar características clínicas de neurite óptica, mielite transversal e encefalomielite aguda disseminada, o que leva a confusão com outras doenças autoimunes desmielinizantes, e o apoio de estudos complementares como a ressonância magnética e a detecção de anticorpos MOG é essencial para uma caracterização adequada e, assim, para estabelecer o tratamento ótimo. A presente revisão visa fornecer informação atualizada sobre a abordagem diagnóstica e terapêutica do MOGAD, o que permitirá ao pessoal de saúde gerir adequadamente a patologia e assim melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** Doença Autoimune, Doença Desmielinizante, MOGAD.**ABSTRACT**

Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, or MOGAD, is an autoimmune inflammatory pathology of the central nervous system, mediated by a demyelinating process. There is very little data on the prevalence and incidence of the disease; since myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) was first described in 1980, however, only

in the 21st century is its role in the genesis of autoimmune demyelinating diseases recognized, and it was not until 2018 where the differences of MOGAD with multiple sclerosis and neuromyelitis optica are clarified. Patients may present with clinical features of optic neuritis, transverse myelitis and acute disseminated encephalomyelitis, which leads to confusion with the other autoimmune demyelinating diseases, being essential the support of complementary studies such as magnetic resonance imaging and detection of MOG antibodies for an adequate characterization and thus to establish the optimal treatment. The present review aims to provide updated information on the diagnostic and therapeutic approach to MOGAD, which allows health personnel to perform an adequate management of the pathology and thus, a better quality of life of patients.

**Keywords:** Autoimmune Disease, Demyelinating Disease, MOGAD.

## 1 INTRODUÇÃO

Doença associada a anticorpos contra glicoproteínas de oligodendrócitos de mielina (MOGAD) é uma patologia inflamatória, autoimune do sistema nervoso central (SNC)<sup>1</sup>, definida pela presença no soro de anticorpos IgG contra as oligodendrócitos glicoproteínas mielinas (MOGAD)<sup>2</sup>.

A doença pode desenvolver-se tanto em crianças como em adultos, com uma incidência anual de 2 a 3,4 por milhão de pessoas<sup>3</sup>. Ocorre mais frequentemente entre os 20 e 45 anos de idade, com uma proporção demonstrada de 1,8:1<sup>4</sup>.

As manifestações clínicas desta doença são geralmente confundidas com esclerose múltipla (EM) e neuromielite óptica (NMO)<sup>5</sup>, porque as 3 entidades clínicas podem manifestar-se como neurite óptica (ON) e mielite transversal (MT), que pode ser longitudinalmente extensa ou curta; contudo, o MOGAD também pode apresentar encefalomielite aguda disseminada (ADEM)<sup>6</sup>. Dentro da apresentação clínica, foram descritas como primeiras manifestações em pacientes com MOGAD: diminuição da acuidade visual, bem como dor neuropática e dor secundária às lesões que podem ser causadas pela doença, parestesia e hipestesia<sup>7</sup>. Esta semelhança de apresentação clínica nas doenças desmielinizantes de origem autoimune levou frequentemente a que os doentes fossem mal diagnosticados, o que atrasa o tratamento adequado e complica o prognóstico<sup>4</sup>.

O diagnóstico definitivo do MOGAD é baseado em imagens e determinação de anticorpos. A ressonância magnética (RM) da cabeça e coluna vertebral pode distinguir padrões específicos dentro do nervo óptico, cérebro e coluna vertebral espinhal<sup>8</sup>; mas os testes de IgG-MOG do soro são sempre necessários para confirmar o diagnóstico<sup>9</sup>.

Na doença associada à MOG não existe um tratamento específico<sup>10</sup>, no entanto, vários estudos tomaram orientações terapêuticas de outras doenças desmielinizantes com sinais e

sintomas semelhantes como a EM e NMO<sup>11</sup>, pelo que são utilizados imunomoduladores, corticosteroides, imunoglobulina intravenosa e troca de plasma; tratamentos que melhoram a qualidade de vida do paciente e previnem a exacerbação da doença<sup>12-13</sup>.

Esta investigação é de grande importância no campo médico, pois irá determinar as diferenças clínicas e de imagem do MOGAD, entre outras doenças autoimunes e desmielinizantes, bem como a abordagem diagnóstica e terapêutica desta doença, o que permitirá à comunidade médica orientar adequadamente os pacientes permitindo um melhor prognóstico e qualidade de vida.

## 2 DEFINIÇÃO E HISTÓRIA

MOGAD é uma doença relativamente nova<sup>1</sup>, mediada por anticorpos IgG contra a proteína MOG que causa neurite óptica, mielite transversa e, em alguns casos, encefalite aguda disseminada; pode apresentar um curso monofásico ou recaídas de disfunção neurológica<sup>14</sup>.

Em 1980, a proteína MOG foi identificada pela primeira vez como alvo de anticorpos contra a mielina do SNC em modelos de mielite autoimune encephalitis<sup>15</sup>. Foi apenas em 2003 que o anticorpo IgG - MOG foi detectado pela mancha ocidental e proposto como marcador para prever uma síndrome de EM isolada<sup>16</sup>.

Em 2007 um estudo de O'Connor et al<sup>17</sup> mostrou IgG - anticorpos MOG num subconjunto de doentes que apresentavam encefalomielite aguda disseminada e apenas raramente em doentes com EM em adultos, assumindo a MOG como um antígeno alvo para uma entidade clínica diferente de EM<sup>17</sup>.

Após 2010, a importância dos anticorpos anti-MOG para uma entidade clínica que não a EM, que não cumpria a neuromielite óptica phenotype<sup>18</sup>, foi proposta internacionalmente, mas só em 2015 é que Kim S. et. al.<sup>19</sup> realizou ensaios baseados em células vivas para os anticorpos MOG, onde a utilidade destes anticorpos como biomarcadores que não a NMO e MS já estava estabelecida<sup>19</sup>.

O estudo MOGADOR, publicado em 2018 por Cobo-Calvo et al<sup>20</sup>, avaliou uma corte de 197 doentes MOG positivos com mais de 18 anos de idade, nos quais o fenótipo clínico e os resultados de imagem característicos foram determinados para identificar a doença associada ao anticorpo anti-MOG<sup>20</sup>.

## 3 PATOGÉNIA

MOG é uma glicoproteína encontrada exclusivamente no SNC mais especificamente na superfície dos oligodendrócitos de mielina<sup>21</sup> e pertence à superfamília das imunoglobulinas

extracelulares<sup>22</sup>. A sua estrutura e localização é mais acessível aos anticorpos e outras células, o que facilita a ligação dos anticorpos e a ativação da cascata do complemento<sup>23</sup>.

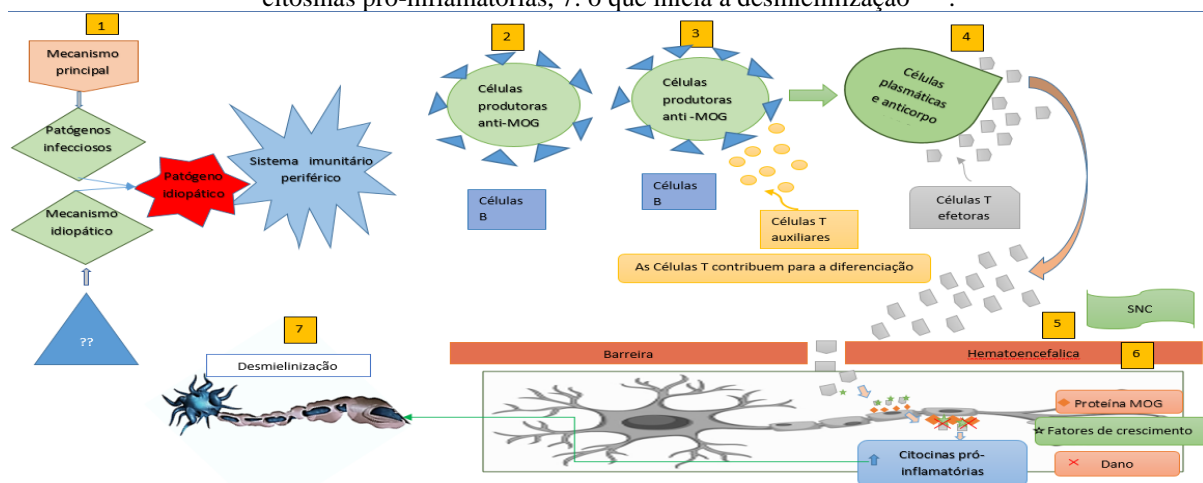
Esta proteína desempenha um papel fundamental na formação, manutenção e desintegração das bainhas de mielina<sup>24</sup>. Terrance J. et al.<sup>24</sup> propuseram 3 funções principais para o MOG: 1) adesão celular, 2) regulador da estabilidade dos microtúbulos dos oligodendrócito e 3) mediador das interações entre a mielina e o imune system<sup>24</sup>.

Desconhece-se a imunopatogenia que desencadeia os anticorpos anti-MOG; pensa-se que o início da doença seja localizado no sistema nervoso periférico; contudo, não foram identificados agentes patogénicos específicos para desencadear a reação autoimune<sup>25</sup>.

Em alguns pacientes, o aparecimento do MOGAD foi associado ao vírus do herpes simples, borrelia, Epstein Barr e mesmo rubéola, agentes patogénicos que podem alterar a fisiologia e causar disease<sup>26</sup>. Presume-se que os anticorpos anti-MOG necessitam de células T efetor para finalmente atravessar a barreira hematoencefálica e assim interagir com o seu antígeno<sup>27</sup>.

Na etiopatogenia do MOGAD há desmielinização da matéria branca perene, desmielinização intracortical, células T CD4+ predominantes e inflamação granulocitária, deposição complementar de lesões ativas da matéria branca e gliose reativa; com parciais de axónios<sup>28-29</sup>. Muitas destas características são partilhadas com a encefalomielite aguda disseminada, que se caracteriza pela inflamação das estruturas acima mencionadas<sup>29</sup>.

Figura 1: Representação gráfica da patogênese do MOGAD: 1: a patogênese do MOGAD é desconhecido, pode ser credenciado a um mecanismo infeccioso ou idiopático que ataca o sistema imunitário periférico. 2: células anti-MOG produtoras e células B precisam de ser diferenciadas. 3: células T-helper contribuem para a diferenciação, 4: plasmódios, anticorpos anti-MOG e células T efetor, uma vez diferenciados atingem o sistema nervoso central, 5: anticorpos MOG atravessam a barreira hematoencefálica, 6: ligam-se a fatores de crescimento e subsequentemente à proteína MOG causando danos na bainha de mielina dos neurónios levando à elevação de citosinas pró-inflamatórias, 7: o que inicia a desmielinização<sup>25,27</sup>.



#### 4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas do MOGAD podem variar de acordo com o local e a extensão do envolvimento do sistema nervoso central, contudo, tem um prognóstico melhor do que a EM e NMO<sup>4</sup>; geralmente com um monofásico ou recorrente curso<sup>30</sup>. A maioria dos pacientes com MOGAD mostram uma recuperação completa ou quase completa após a surtos<sup>20</sup>.

O espectro clínico do MOGAD pode incluir: mielite transversa, neurite óptica, encefalomielite aguda disseminada, envolvimento do tronco cerebral e dor neuropática.

- Mielite transversal: ocorre devido ao envolvimento da medula espinal e aparece normalmente após um diagnóstico de mielite flácida aguda, após uma mielite viral processo<sup>30</sup>. Manifesta-se com tetraparesia, paraparesia, hemiparesia ou monoparesia, pode vir acompanhada de dor e disestesia, geralmente o paciente necessita de assistência para andar<sup>31-32</sup>. Dependendo do local da lesão, podem estar presentes disfunção erétil e bexiga neurogênica, assim como sintomas sensoriais como o sinal de Lhermitte<sup>32</sup>.

- Neurite óptica: a complicação mais comum no MOGAD, o curso da doença pode afectar o nervo óptico unilateralmente ou bilateralmente<sup>33-34</sup>. Metade dos pacientes com MOGAD desenvolvem dor de cabeça periorbital e frontotemporal alguns dias antes do início do déficit visual<sup>34</sup>. A neurite óptica pode muitas vezes ser acompanhada de dor nos olhos movimento<sup>35</sup>. Vosoughi et al<sup>36</sup>, descobriram que os pacientes frequentemente manifestam lesões oftálmicas aferentes incluindo uveíte, ceratite ulcerativa periférica, perineurite óptica, papiledema, síndrome inflamatória orbital e síndrome do ápice orbital, enquanto as lesões oculares eferentes incluem neuropatias cranianas, oftalmoplegia internuclear, vibração ocular e nistagmo central<sup>36</sup>; no entanto, casos isolados de neurite óptica foram relatados na maioria dos pacientes<sup>37</sup>.

Os sintomas característicos na neurite óptica são visão desfocada unilateral ou bilateral, perda da percepção das cores e dor óptica<sup>38</sup>. As apreensões oftálmicas no MOGAD têm uma boa recuperação<sup>33</sup>. A recuperação incompleta foi atribuída à neuropatia óptica hereditária de Leber, que é uma desordem mitocondrial do nervo óptico que pode coexistir com MOGAD<sup>36</sup>.

- Encefalomielite aguda disseminada: pode ocorrer em qualquer idade, sendo os doentes pediátricos mais propensos a desenvolver esta anomalia que se manifesta por encefalopatia, défices focais, anomalias cerebrais e, dependendo da gravidade dos surtos, os doentes podem necessitar de apoio ventilatório<sup>39</sup>. A confluência de grandes lesões pode levar a ainda mais leucodistrofia em crianças e em várias ocasiões os doentes podem apresentar convulsões e paraparesias<sup>40</sup>.

- Encefalite do receptor N-metil-D-aspartate: O MOGAD pode por vezes sobrepor-se a outras doenças autoimunes como a encefalite N-metil-D-aspartate receptor de anticorpos <sup>41</sup>, caracterizada por dores de cabeça, febre, psicose, alucinações, agitação, convulsões, diminuição da consciência e <sup>41-42</sup>, o que pode complicar o diagnóstico e o resultado dos doentes <sup>41</sup>.

- Lesão do tronco cerebral: ocorre com pouca frequência e pode ser assintomática; raramente os doentes apresentam síndrome postrema caracterizada por náuseas intratáveis, vômitos e soluço<sup>4</sup>.

- Dor neuropática: ocorre em 40% dos pacientes com MOGAD e caracteriza-se por ser de grande intensidade, ardente e angustiante, mesmo sendo descrita como agonizante, e pode ocorrer no início ou durante a evolução da doença<sup>43</sup>. O sinal de L'hermitte, o choque eléctrico irradiante sob a forma de uma banda, neuralgia do trigêmeo e dor neuropática nas extremidades também foram descritos, causando uma grande redução na qualidade de vida do paciente<sup>7</sup>.

## 5 ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

O diagnóstico do MOGAD é baseado em características clínicas, estudos de imagem e na presença de anticorpos séricos.

- Anticorpo anti-MOG: O teste soro MOG-IgG é um achado de diagnóstico chave para o MOGAD<sup>2</sup>. Este teste verifica a expressão da proteína MOG na presença de anticorpos MOG<sup>44</sup> com um valor preditivo positivo de 72% (95% CI 62-80%) na população em geral e 94% (95% CI 72%-99%) em crianças<sup>45</sup>. A presença de anticorpos IgG-MOG no líquido cefalorraquidiano obteve provas de classe II para o diagnóstico da doença, sendo positiva no início do MOGAD e mostrando uma associação com gravidade ao longo do curso da doença<sup>14</sup>.

- Citoquinas: No entanto, a elevação de diferentes citosinas tais como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-10, interferon- $\gamma$ , fator de estimulação de colónias de granulócitos foram demonstradas em doentes com MOGAD<sup>25,44</sup>. As citosinas não são específicas da doença, uma vez que podem apresentar o mesmo padrão em NMO com aquaporina 4 IgG positiva<sup>25</sup>, além disso, podem ser encontradas elevadas em erupções MOGAD e tornar-se negativas em remissão<sup>46</sup>, não permitindo assim o diagnóstico da doença.

- Líquido cefalorraquidiano (LCR): os estudos do LCR nestes doentes demonstraram a presença de pleocitose, com mais de 5 leucócitos/ $\mu$ L, bem como hiperproteinemia, com  $> 45$  mg/dL<sup>14,30</sup>, estes achados não são distintivos da doença, no entanto, ocorreram

mais frequentemente em doentes com anticorpos positivos<sup>30</sup>, pelo que poderiam orientar o diagnóstico. A síntese intratecal de anticorpos IgG-MOG demonstrou estar associada ao envolvimento do cérebro ou da medula espinal, mas não à neurite óptica isolada ( $p < 0.001$ ), para além da sua presença nas populações mais jovens e aquelas com maior número de glóbulos brancos no LCR<sup>14</sup>.

- *Ressonância magnética*: juntamente com a presença de anticorpos no soro, é fundamental para o diagnóstico, pois permite a verificação de danos compatíveis com a desmielinização na medula espinal, cérebro e nervo óptico, o que é demonstrado pelo aumento agudo do gadolínio<sup>31</sup>.

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DA IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

*Lesões do nervo óptico*: há um extenso envolvimento do nervo óptico, com realce de gadolínio na bainha do nervo que se estende até ao orbital tecido adjacente<sup>19</sup>. O nervo óptico também é afetado na gordura peribulbar, que é chamado de realce perineural<sup>47</sup>. O sinal característico na neurite óptica é o aumento longitudinal bilateral extensivo dos nervos que não envolve a óptica quiasma<sup>36</sup>. Os doentes MOGAD com este padrão têm 50% de chance de recaída<sup>4</sup>.

*Cérebro*: as lesões podem ser vistas tanto na substância cinzenta cortical quanto na substância cinzenta subcortical<sup>4</sup>. As lesões podem ser vistas na sequência T2 FLAIR como lesões difusas e mal demarcadas, que pode ser unilateral<sup>48</sup>.

- *Lesão cerebral geral*: há lesões T2 que afeta a matéria branca supratentorial, núcleos cinzentos profundos, córtex, gânglios basais e tálamo tanto unilateralmente como bilateralmente<sup>4</sup>.

- *Afecções cerebrais isoladas*: Os tratos corticospinais são vistos lesão<sup>4</sup> na cápsula interna ou no pedúnculo do mesencéfalo. As manifestações que podem causar podem mimetizar distúrbios metabólicos ou genéticos que dificultam o diagnóstico<sup>49</sup>.

*Tronco cerebral*: Existem lesões difusas hiperintensas unilaterais difusas no tronco cerebral, no meio do cérebro e na medula oblonga, são observadas lesões bilaterais ou unilaterais grandes e mal demarcadas no pedúnculo cerebelar, o que é característico do MOGAD<sup>50</sup>.

*Medula óssea*: No MOGAD as lesões na medula podem ser uma ou várias, localizam-se mais frequentemente na medula cervical e torácica, uma das principais características é que afeta igualmente substância branca e cinzenta<sup>51</sup>, uma lesão localizada apenas na periferia poderia sugerir esclerose múltipla, enquanto as lesões T2 da mielite no MOGAD afetam

principalmente a parte ventral da medula, estas características permitem diferenciar o MOGAD de outras doenças desmielinizantes<sup>20</sup>.

Tomografia de coerência óptica (TCO): este é um teste essencial para avaliar a neurite óptica no MOGAD, pois durante a atividade da doença é identificado um espessamento da camada de fibras nervosas da retina peripapilar, posteriormente em remissão entre 3 a 6 meses sofrem um afinamento severo<sup>52</sup>. Do mesmo modo, as células do gânglio macular e a camada plexiforme interna diminuem de espessura dentro de algumas semanas após o ataque e permanecem assim na fase crônica, enquanto na fase aguda as células podem permanecer normais ou espessadas<sup>52</sup>. Apesar dos extensos danos neuroaxonais evidentes na TOC, os pacientes com MOGAD mostraram uma melhor recuperação do que os pacientes com NMO e MS<sup>53</sup>.

Potenciais evocados: O uso de potenciais evocados é essencial na neurite óptica, pois detecta distúrbios de condução usando estímulos eletrofisiológicos para fornecer um registro topográfico do nervo óptico<sup>31</sup>. Em testes potenciais evocados visualmente há uma latência de P100 mesmo atrasada, em pacientes com lesões nervosas ópticas graves a latência não pode ser determinada devido à perda de potenciais<sup>32</sup>.

## 6 ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Como o MOGAD é uma doença relativamente nova, não existem atualmente protocolos de gestão únicos para a doença. Devido à semelhança da NMO e da EM, foi decidido seguir os seus parâmetros terapêuticos<sup>11</sup>. O objetivo é interromper o processo inflamatório da doença<sup>54</sup>.

O tratamento é dividido em 2 fases: 1) fase aguda e 2) manutenção ou modificação de doenças fase<sup>34</sup>.

Fase aguda: Tratada principalmente com corticosteróides e troca de plasma. Se ocorrer após um quadro viral ou bacteriano, antibióticos ou antivirais são adicionados conforme apropriado<sup>32</sup>.

Corticosteroides: A maioria dos ataques agudos requer o uso de corticosteroides como tratamento de primeira linha. Estudos observacionais relataram que os doentes com MOGAD são muito sensíveis aos corticosteroides<sup>7, 55</sup>. A metilprednisona intravenosa é a droga de eleição no MOGAD durante as fases iniciais, com uma dose de 500 mg a 1g uma vez por dia durante 3 a 5 dias, seguida de prednisona de manutenção<sup>32</sup>. A gestão inicial com bolos corticosteroides tem sido relatada como altamente eficaz, com recuperação total em 50% dos pacientes, recuperação parcial em 44% e nenhuma recuperação em 6% dos casos; contudo, é possível que em surtos subsequentes perca sua eficácia<sup>56</sup>.

*Plasmaférese ou troca de plasma:* A troca de plasma contribui para a eliminação de fatores solúveis ou inespecíficos susceptíveis de mediar os danos dos órgãos que podem levar a cascatas inflamatórias e tem mostrado boa tolerância<sup>57</sup>. Este tratamento tem sido útil na mielite transversal e na neurite óptica de formas moderadas a agressivas, pelo que é recomendado para MOGAD<sup>12</sup>. O tratamento pode ser iniciado alguns dias após a administração de esteroides e antes do fim do ciclo dos esteróides. São efetuadas cinco a sete alterações a cada dois dias<sup>32</sup>.

*Fase de manutenção:* Nesse estágio, imunoglobulinas intravenosas, rituximabe, imunomoduladores esteroides e terapias direcionadas à interleucina-6 são recomendadas<sup>58</sup>. A utilização de imunossupressores reduz substancialmente o risco de recaída ainda mais se a terapia for mantida durante mais de 3 meses<sup>58</sup>.

A *imunoglobulina intravenosa* é mais comumente utilizada noutras doenças desmielinizantes, contudo, tem sido utilizada no MOGAD para a redução de recaídas e redução de lesões cerebrais em doses de 2g/kg durante a indução e 1g/kg na manutenção, tem reduzido o risco de recaída nos doentes, contudo não é considerada um fármaco de primeira linha na doença<sup>59</sup>.

*Azatioprina:* A dose de azatioprina nas doenças desmielinizantes é de 3mg/kg/dia, este medicamento impede o desenvolvimento da fase S a G2 do ciclo celular das células T, tendo sido relatado que contribui eficazmente. Uma corte de 19 pacientes com MOGAD foi avaliada com tratamento com azatioprina em que 54,5% dos pacientes permaneceram livres de recaídas e 100% permaneceram livres de progressão da doença<sup>55,60</sup>.

*Micofenolato mofetil:* O micofenolato mofetil na dose de 600mg/m<sup>2</sup> demonstrou ser um bom imunossupressor para a prevenção de recidivas de MOGAD e a azatioprina impedem o desenvolvimento da fase S a G2 do ciclo das células T, numa série de 12 pacientes foi relatado que 72.7% não teve recaídas com o uso do medicamento e em 100% a progressão da doença diminuiu<sup>54, 59</sup>.

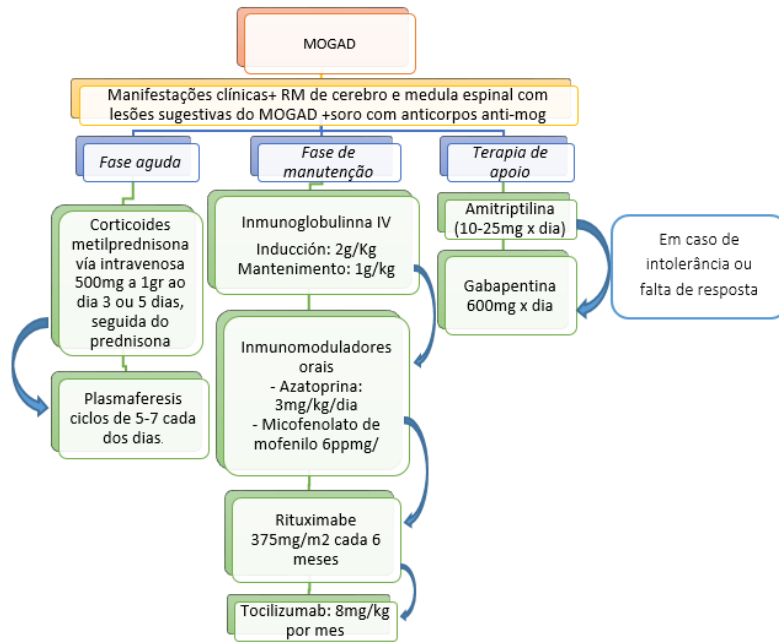
*Tocilizumabe:* uma terapia orientada contra a interleucina-6 recomendada em casos refratários a outros imunossupressores; a dose de escolha é de 8 mg/kg<sup>61</sup> por mês. Ringelstein M. et al<sup>62</sup>. Reportou a utilização do tocilizumabe numa corte de 57 pacientes dos quais 14 tinham MOGAD e os restantes NMO, estabeleceu a sua utilização durante 23,8 meses, dose máxima recomendada 614mg/kg a cada 31,6 dias, deduziu que o tocilizumabe reduziu as taxas de recaídas em 93% nos pacientes com MOGAD, A maioria dos pacientes (79%) que continuaram o tratamento durante mais de 12 meses permaneceram sem recaídas durante a duração do estudo<sup>62</sup>.

*Rituximabe:* é uma das terapias mais utilizadas no MOGAD demonstrando boa tolerabilidade, embora os seus resultados não tenham sido os esperados devido a alguns pacientes mostrarem resistência ao medicamento<sup>13</sup>. Pode ser recomendado como monoterapia de manutenção em MOGAD com uma dose recomendada de  $375\text{mg}/\text{m}^2$ , com uma reinfusão com a mesma dose após 2 a 4 semanas, com doses de manutenção em ciclos a cada 6 a 8 meses<sup>60,63</sup>. Em termos de taxa de recidivas, assistiu-se a uma diminuição de 37% e a um aumento da sobrevivência livre de queda de 55% para 79% em 2 anos e, como tratamento de segunda linha, diminuiu as taxas de recidivas em 26% e aumentou a sobrevivência em 18-38%<sup>64</sup>.

Terapia de apoio: a dor neuropática e a dor secundária a lesões irreversíveis da doença estão intimamente relacionadas em pacientes com doenças desmielinizantes<sup>45</sup>. O doente pode apresentar espasmos tónicos dolorosos, enxaqueca secundária a lesão do nervo óptico, parestesia causadas por lesão da medula espinal, para as quais se recomenda o uso de analgésicos não opioides, antidepressivos, agentes anti-epilépticos, relaxantes musculares e físicos reabilitação<sup>56</sup>.

As drogas mais usadas para melhorar a dor neuropática no MOGAD são as mais comuns: Amitriptilina (dose: 10 - 25 mg), nortriptilina (dose:10 - 25 mg), gabapentinoides como gabapentina (dose:600mg) e pregabalina (dose:150-600mg) <sup>44, 65</sup>. Melhorar a dor neuropática em pacientes com patologias desmielinizantes reduz o índice de transtornos psiquiátricos como ansiedade, depressão e estresse, o que aumenta a qualidade de vida da população com doenças autoimunes <sup>66</sup>.

Figura 2: Gestão terapêutica em MOGAD. A escolha dos medicamentos é feita em consulta com o médico assistente e a tolerância do paciente a tratamento<sup>59</sup>.



Fuente: Inspirado em: Wynford T. et al. Neurological update: Mog antibody disease. J Neurol. 2019; 266 (5) 1280-1286. doi: 101007/s00415-018-9122-2<sup>67</sup>

## 7 CONCLUSÕES

A compreensão da abordagem diagnóstica e terapêutica da doença associada ao oligodendrócito de mielina ajuda a melhorar a qualidade de vida dos doentes com a doença. A ressonância magnética e a determinação dos anticorpos IgG - MOG são essenciais para o diagnóstico desta patologia a fim de a diferenciar da EM e NMO. Para o tratamento, são recomendados corticosteroides, plasmaferese, imunoglobulinas intravenosas, rituximabe, que reduzem muito o risco de recaídas e levam à remissão da doença. É muito importante não deixar de lado a gestão da dor neuropática que os pacientes podem apresentar, para a qual podemos utilizar amitriptilina ou gabapentina e, desta forma, tentar tornar a doença imperceptível e, assim, melhorar o estilo de vida dos pacientes.

**REFERÊNCIAS**

1. Marignier R., Hacoheh Y., Cobo-Calvo A., Pröbstel A., et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *The Lancet Neurology*. 2021;20(9),762–772. doi:10.1016/S1474-4422(21)00218-0
2. Manzano GS, Salky R, Mateen FJ, et al. Positive Predictive Value of MOG-IgG for Clinically Defined MOG-AD Within a Real-World Cohort. *Front Neurol*. 2022;13:947630. doi:10.3389/fneur.2022.947630
3. O'Connell K, Hamilton-Shield A, Woodhall M, et al. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(10):1126-1128. doi:10.1136/jnnp-2020-323158
4. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*. 2017;140(12):3128-3138. doi:10.1093/brain/awx276
5. Lopez J, Denkova M, Ramanathan S, Dale RC, et al. Pathogenesis of autoimmune demyelination: from multiple sclerosis to neuromyelitis optica spectrum disorders and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Clin Transl Immunology*. 2021;10(7):e1316. doi:10.1002/cti2.1316
6. Nagireddy RBR, Kumar A, Singh VK, et al. Clinicoradiological comparative study of Aquaporin-4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and MOG antibody associated disease (MOGAD): A prospective observational study and review of literature. *J Neuroimmunol*. 2021;361:577742. doi:10.1016/j.jneuroim.2021.577742
7. Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):281. doi:10.1186/s12974-016-0719-z
8. Cobo-Calvo Á., Ruiz A., D'Indy H., Poulat A. MOG antibody-related disorders: common features and uncommon presentations. *Journal of Neurology*, 2017;264(9), 1945–1955. doi:10.1007/s00415-017-8583-z
9. Kim H., Lee E., Kim S., Choi L., et al. Serum biomarkers in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Neurology, Neuroimmunology Neuroinflammation* 2020, 7 (3) e708. doi:10.1212/NXI.0000000000000708
10. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014;82(6):474-481. doi:10.1212/WNL.000000000000101
11. Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):134. doi:10.1186/s12974-019-1525-1
12. Chen J., Flanagan E., Bhatti M., et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology*. 2020;95(2):e111-e120. doi:10.1212/WNL.0000000000009758

13. Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: An international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;44:102251. doi:10.1016/j.msard.2020.102251
14. Kwon YN, Kim B, Kim JS, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Immunoglobulin G in the CSF: Clinical Implication of Testing and Association With Disability. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;9(1):e1095. doi:10.1212/NXI.0000000000001095
15. Lebar R, Lubetzki C, Vincent C, Lombraill P, Boutry JM. The M2 autoantigen of central nervous system myelin, a glycoprotein present in oligodendrocyte membrane. *Clin Exp Immunol.* 1986;66(2):423-434
16. Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med.* 2003;349(2):139-145. doi:10.1056/NEJMoa022328
17. O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL, et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med.* 2007;13(2):211-217. doi:10.1038/nm1488.
18. Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev.* 2016;15(4):307-324. doi:10.1016/j.autrev.2015.12.004
19. Kim SM, Woodhall MR, Kim JS, et al. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(6):e163. doi: 10.1212/NXI.0000000000000163
20. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study. *Neurology.* 2018;90(21):e1858-e1869.2. doi:10.1212/WNL.0000000000005560
21. Brunner C, Lassmann H, Waehnelndt TV, Matthieu JM, et al. 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
22. Gardinier MV, Amiguet P, Linington C, Matthieu JM. Myelin/oligodendrocyte glycoprotein is a unique member of the immunoglobulin superfamily. *J Neurosci Res.* 1992;33(1):177-187. doi:10.1002/jnr.490330123
23. Keller CW, Lopez JA, Wendel EM, et al. Complement Activation Is a Prominent Feature of MOGAD. *Ann Neurol.* 2021;90(6):976-982. doi:10.1002/ana.26226
24. Johns TG, Bernard CC. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurochem.* 1999;72(1):1-9. doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.0720001.x
25. Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, et al. CSF cytokine profile in MOG-IgG+ neurological disease is similar to AQP4-IgG+ NMOSD but distinct from MS: a cross-sectional study and potential therapeutic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(9):927-936. doi:10.1136/jnnp-2018-317969

26. Choi SJ, Oh DA, Chun W, Kim SM. The Relationship between Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease and the Rubella Virus. *J Clin Neurol.* 2018;14(4):598-600. doi:10.3988/jcn.2018.14.4.598
27. Spadaro M, Winklmeier S, Beltrán E, et al. Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Ann Neurol.* 2018;84(2):315-328. doi:10.1002/ana.25291
28. Jégou JF, Chan P, Schouft MT, et al. C3d binding to the myelin oligodendrocyte glycoprotein results in an exacerbated experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2007;178(5):3323-3331. doi:10.4049/jimmunol.178.5.3323
29. Höftberger R, Guo Y, Flanagan EP, et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *Acta Neuropathol.* 2020;139(5):875-892. doi:10.1007/s00401-020-02132-y
30. Marriotto S, Ferrari S, Monaco S, et al. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated syndromes: a multicenter study. *J Neurol.* 2017; 264(12):2420-2430. doi:10.1007/s00415-017-8635-4
31. Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, et al. Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody. *JAMA Neurol.* 2019;76(3):301-309. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4053
32. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, 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
33. Rempe T, Tarhan B, Rodriguez E, et al. Anti-MOG associated disorder-Clinical and radiological characteristics compared to AQP4-IgG+ NMOSD-A single-center experience. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;48:102718. doi:10.1016/j.msard.2020.102718
34. Lei X, Guo S, Cui S, Pu Y, Zhang A, He D. Clinical Profile and Treatment Outcome in MOGAD: A Single-Center Case-Series Study in Guiyang, China. *Front Neurol.* 2022;13:830488. doi:10.3389/fneur.2022.830488
35. Akaishi, T., Himori, N., Takeshita, T., Misu, T., et al. Five-year visual outcomes after optic neuritis in anti-MOG antibody-associated disease. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2021(56), 103222. doi:10.1016/j.msard.2021.103222
36. Vosoughi AR, Ling J, Tam KT, Blackwood J, Micieli JA. Ophthalmic manifestations of myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG-associated disorder other than optic neuritis: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(11):1591-1598. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-317267
37. Kunchok A, Chen JJ, Saadeh RS, et al. Application of 2015 Seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Diagnostic Criteria for Patients With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol.* 2020;77(12):1572-1575. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2743

38. Chen JJ, Flanagan EP, Jitprapaikulsan J, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues, and Outcome. *Am J Ophthalmol.* 2018;195:8-15. doi:10.1016/j.ajo.2018.07.020
39. Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Nakashima I, et al. Clinical features and long-term outcome of a group of Japanese children with inflammatory central nervous system disorders and seropositivity to myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies. *Brain Dev.* 2015;37(9):849-852. doi:10.1016/j.braindev.2015.02.006
40. Fernandez C, Vargas-Lowy D, Musallam A, et al. Clinical and MRI phenotype of children with MOG antibodies. *Mult Scler.* 2016;22(2):174-184. doi:10.1177/1352458515587751
41. Fan S, Xu Y, Ren H, et al. Comparison of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-antibody disease and AQP4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) when they co-exist with anti-NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor encephalitis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;20:144-152. doi:10.1016/j.msard.2018.01.007
42. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1091-1098. doi:10.1016/S1474-4422(08)70224-2
43. Asseyer S, Schmidt F, Chien C, Scheel M, Ruprecht K, et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2018 Aug 30;4(3):2055217318796684. doi:10.1177/2055217318796684
44. Kwon YN, Kim B, Ahn S, et al. Serum level of IL-1 $\beta$  in patients with inflammatory demyelinating disease: Marked upregulation in the early acute phase of MOG antibody associated disease (MOGAD). *J Neuroimmunol.* 2020;348:577361. doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577361
45. Sechi E, Buciu M, Pittock SJ, et al. Positive Predictive Value of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody Testing. *JAMA Neurol.* 2021;78(6):741-746. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0912
46. Huda, S., Whittam, D., Jackson, R., Karthikeyan, V., et al. Predictors of relapse in MOG antibody associated disease: a cohort study. *BMJ.* 2021;11(11), e055392. doi:10.1136/bmjopen-2021-055392
47. Ducloyer JB, Caignard A, Aidaoui R, et al. MOG-Ab prevalence in optic neuritis and clinical predictive factors for diagnosis. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(6):842-845. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316732
48. Budhram A, Mirian A, Le C, Hosseini-Moghaddam SM, Sharma M, Nicolle MW. Unilateral cortical FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG-associated Encephalitis with Seizures (FLAMES): characterization of a distinct clinico-radiographic syndrome. *J Neurol.* 2019;266(10):2481-2487. doi:10.1007/s00415-019-09440-8
49. Mastrangelo V, Asioli GM, Foschi M, et al. Bilateral extensive corticospinal tract lesions in MOG antibody-associated disease. *Neurology.* 2020;95(14):648-649. doi:10.1212/WNL.0000000000010662

50. Banks SA, Morris PP, Chen JJ, et al. Brainstem and cerebellar involvement in MOG-IgG-associated disorder versus aquaporin-4-IgG and MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;jnnp-2020-325121. doi:10.1136/jnnp-2020-325121
51. Fadda G, Alves CA, O'Mahony J, et al. Comparison of Spinal Cord Magnetic Resonance Imaging Features Among Children With Acquired Demyelinating Syndromes. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128871. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.28871
52. Martinez, E., Sepulveda M., Torres R. et al. "Usefulness of optical coherence tomography to distinguish optic neuritis associated with AQP4 or MOG in neuromyelitis optica spectrum disorders." *Therapeutic advances in neurological disorders* vol. 9,5 (2016): 436-40. doi:10.1177/1756285616655264
53. Pache F., Zimmermann H., Mikolajczak J. et al. "MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients." *Journal of neuroinflammation* 2016 vol. 13,1 282. doi:10.1186/s12974-016-0720-6
54. Athayde VHF, Lima TM de AB, Andrade GM, Arruda DR de, Ribeiro MM. Et al. Alcântara VS. Mielite Transversa Aguda: repercussões clínicas e atualidades / Acute Transverse Myelitis: clinical repercussions and current affairs. *Braz. J. Hea. Rev.* 2021;4(6):29174-90. <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/41944>
55. Wong Y, Hachohen Y, Armangue T, et al. Paediatric acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis: disease course, treatment response and outcome. *Eur J Neurol* 2018; 25: 782–86. doi:10.1111/ene.13602
56. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(2):127-137. doi:10.1136/jnnp-2017-316880
57. Weinshenker BG, O'Brien PC, Peterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999;46(6):878-886. doi:10.1002/1531-8249(199912)46:6<878::aid-ana10>3.0.co;2-q
58. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(4):346-351. doi:10.1136/jnnp-2017-316286
59. Chen JJ, Huda S, Hachohen Y, et al. Association of Maintenance Intravenous Immunoglobulin With Prevention of Relapse in Adult Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *JAMA Neurol*. 2022;79(5):518-525. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0489
60. Lai QL, Zhang YX, Cai MT, Zheng Y, Qiao S, Fang GL, et al. Efficacy and safety of immunosuppressive therapy in disease-associated testing against myelin oligodendrocyte glycoprotein: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. (2021) 14:17562864211054. doi:10.1177/17562864211054157

61. Elsbernd PM, Hoffman WR, Carter JL, Wingerchuk DM. Interleukin-6 inhibition with tocilizumab for relapsing MOG-IgG associated disorder (MOGAD): A case-series and review. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;48:102696. doi:10.1016/j.msard.2020.102696
62. Ringelstein M, Ayzenberg I, Lindenblatt G, et al. Interleukin-6 Receptor Blockade in Treatment-Refractory MOG-IgG-Associated Disease and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;9(1):e1100. doi:10.1212/NXI.0000000000001100
63. Bradl M, Kanamori Y, Nakashima I, et al. Pain in neuromyelitis optica--prevalence, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(9):529-536. doi:10.1038/nrneuro.2014.129
64. Bai P, Zhang M, Yuan J, Zhu R, Li N. A comparison of the effects of rituximab versus other immunotherapies for MOG-IgG-associated central nervous system demyelination: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;53:103044. doi:10.1016/j.msard.2021.103044
65. Kim SM, Go MJ, Sung JJ, Park KS, Lee KW. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch Neurol*. 2012;69(8):1026-1031. doi:10.1001/archneurol.2012.112
66. Santana RSN, Gouveia ALB, Silva MV, Brito L de C, Campos DC. Et al. Avaliação da qualidade de vida de crianças e adolescentes com Doenças Desmielinizantes através do questionário genérico pediatric quality of life inventory (PEDSQL): Assessment of the quality of life of children and adolescents with Demyelinating Diseases through the generic questionnaire pediatric quality of life inventory (PEDSQL). *Braz. J. Hea. Rev.*. 2022;5(5):20232-44.  
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/52790>
67. Wynford T., Jacob A. et al. Neurological update: Mog antibody disease. *J Neurol*. 2019; 266 (5) 1280-1286. doi: 101007/s00415-018-9122-2