Luana Michelli Oliveira de Paula Salles

**Estudo longitudinal dos aspectos clínicos,
laboratoriais e imagenológicos de pacientes
MOG-IgG positivo**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Douglas Kazutoshi
Sato

Co-orientador: Prof. Dr. Dagoberto
Callegaro

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Salles, Luana Michelli Oliveira de Paula
Estudo longitudinal dos aspectos clínicos,
laboratoriais e imagenológicos de pacientes MOG-IgG
positivo / Luana Michelli Oliveira de Paula Salles.
-- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Douglas Kazutoshi Sato.
Coorientador: Dagoberto Callegaro.

Descritores: 1.Imunoglobulina humana contra
glicoproteína da mielina de oligodentrócito
2.Imunoglobulina humana contra aquaporina-4
3.Neurite óptica 4.Mielite 5.Encefalite
6.Neuromielite óptica

USP/FM/DBD-016/2019

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: *Adaptado de International Committee of Medical Journals Editors* (ABNT).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

“Se alguém cuida saber alguma coisa, ainda não sabe como
convém saber”

(I Coríntios, 8 v 2)

*Dedico este momento aos
pacientes que tornaram possível
esta tese.*

Agradecimentos especiais

A Deus, que transforma os caminhos e guia a quem nele confia.

Ao Prof. Dr. Douglas Kazutoshi Sato, pela oportunidade a mim concedida, pela inspiração em trilhar o caminho da pesquisa, pelos ensinamentos e contribuição de experiência que me fizeram crescer nestes anos de trabalho.

Ao Dr. Dagoberto Callegaro, pela presença constante durante este trabalho, apoio incansável, dedicação inspiradora ao serviço e transmissão de conhecimentos.

À Dra. Samira Luísa Apóstolos-Pereira, pelas contribuições em vários momentos desta tese, presença e suporte constante no ambulatório de Doenças Desmielinizantes.

Aos Doutores Daniel Ciampi Andrade e Angelina Maria Martins Lino, pelas contribuições e sugestões que ajudaram a melhorar esta tese.

Aos Doutores Carolina Rimkus, Claudia Costa Leite e Lucas Resende, pela valiosa contribuição. Foram parte fundamental na análise de imagens dos pacientes.

Aos meus **pais, Wilson e Elenice**, que me ensinaram conceitos fundamentais de força, trabalho, paciência e honestidade, e que sempre estiveram ao meu lado a despeito da distância e das saudades.

À minha **irmã** querida, **Flávia Oliveira**, amiga e companheira nos momentos de alegria e adversidades.

A **Thaís, Reiko, Sueli, Eli e Karina**, pela pronta ajuda nos processos burocráticos.

A **Rogério Ruscito do Prado**, pela constante ajuda nas análises estatísticas.

À **FAPESP**, pelo apoio financeiro e institucional que propiciou melhor andamento das atividades deste trabalho.

Aos **funcionários** do **LIM15**, pela generosa e pronta ajuda na preparação, estocagem e envio de soros.

Agradeço a toda à equipe do ambulatório de NMOSD (secretaria, enfermagem e voluntários) e a todos aqueles que deram seus contributos preciosos em vários momentos: **Dra. Aline M.B. Mattos, Dr. Pedro Henrique B. Torreta e Dra. Milena S. Pitombera**.

A minha querida **cidade de São Paulo**, que me acolheu de braços abertos e se tornou o meu lar.

Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	Introdução.....	1
2	Revisão da Literatura	
2.1	MOG-IgG.....	8
2.2	Técnicas de detecção de MOG-IgG.....	9
2.3	Prevalência de seropositividade MOG-IgG.....	11
2.4	Características demográficas e quadro clínico associados ao MOG-IgG.....	13
2.5	Características de IRM, OCT e LCR associadas ao MOG - IgG.....	20
2.6	Autoimunidade coexistente.....	23
2.7	Tratamento de doença associada ao MOG-IgG.....	24
2.8	MOG-IgG como doença distinta de EM e NMOSD	26
3	Objetivos	
3.1	Objetivo primário.....	32
3.2	Objetivos secundários.....	32
4	Casuística e métodos	
4.1	Aspectos éticos.....	33
4.2	Desenho do estudo.....	33
4.3	População e casuística.....	34
	4.3.1 Critérios de inclusão e exclusão.....	34
	4.3.2 Caracterização do período e local da pesquisa.	35
4.4	Avaliação clínica.....	36
	4.4.1 Definição de recorrência, padrão monofásico e surtos.....	37
4.5	Tratamento imunossupressor nos pacientes MOG-IgG positivo.....	37
4.6	Avaliação longitudinal de MOG-IgG e AQP4-IG nos pacientes MOG-IgG positivo.....	38
4.7	Análise de dados retrospectivos.....	39
	4.7.1 Dados laboratoriais (LCR e autoanticorpos)....	40
	4.7.2 Dados de imagem (IRM).....	40
4.8	Análise estatística.....	41
4.9	Financiamento.....	42
5	Resultados	

5.1	Características demográficas dos pacientes MOG-IgG positivo.....	43
5.1.1	Grupo monofásico.....	43
5.1.2	Grupo recorrente.....	44
5.2	Tempo de seguimento na Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP.....	44
5.3	Características de surtos nos pacientes MOG-IgG positivo.....	44
5.3.1	Tempo de duração de doença e tempo para segundo surto.....	44
5.3.2	Frequência de surtos e fatores precedentes...	45
5.3.3	Apresentação clínica de surtos.....	46
5.3.4	Fatores associados à recorrência de surtos.....	53
5.4	Surtos de neurite óptica.....	55
5.4.1	Características clínicas de surto de NO.....	55
5.4.2	Desfechos de AV em pacientes com NO.....	55
5.5	Surtos de mielite.....	58
5.5.1	Características clínicas de surto de mielite.....	58
5.6	Desfecho de grau de incapacidade.....	59
5.7	Tratamento imunossupressor nos pacientes MOG-IgG positivo.....	62
5.7.1	Tratamentos agudos de surtos.....	62
5.7.2	Tratamento imunossupressor profilático.....	62
5.8	Análise longitudinal de sorologia de MOG-IgG.....	66
5.9	Análise de dados retrospectivos-pacientes MOG-IgG.....	71
5.9.1	Autoanticorpos concomitantes.....	71
5.9.2	Características do LCR.....	71
5.9.3	Análises de IRM – Neurite óptica.....	72
5.9.4	Análises de IRM - Mielite.....	74
5.9.5	Análises de IRM- Encéfalo.....	75
5.9.6	Comparação de achados clínico- laboratoriais entre pacientes MOG-IgG, NMOSD AQP4-IgG positivo e NMOSD AQP4-IgG negativo.....	76
5.9.7	Comparação de dados de IRM entre pacientes MOG-IgG e NMOSD AQP4-IgG positivo e negativo...	78
6	Discussão	83
7	Conclusões	98
8	Anexos	99
9	Referências	112
	Apêndice	

Lista de Abreviaturas

ANA	Anticorpos antinucleares
Anti-DNA	Anticorpo contra ácido desoxirribunucleico
Anti-SSA	Anticorpo da síndrome de Sjogren A (anti-Ro)
Anti-SSB	Anticorpo da síndrome de Sjogren B (anti-La)
AQP4	Aquaporina-4
AQP4-IgG	Imunoglobulina humana contra aquaporina-4
AV	Acuidade visual
AZA	Azatioprina
BRMC	Escala de força da British Medical Research Council
BOC	Bandas oligoclonais
CBA	Ensaio baseado em células (do inglês <i>cell based assay</i>)
CD	Conta dedos
CRION	(do inglês CRION, <i>chronic relapsing inflammatory optic neuropathy</i>)
DP	Desvio padrão
EAE	Encefalomielite autoimune experimental
EDSS	Escala expandida do estado de incapacidade funcional (do inglês <i>Expanded Disability Status Scale, Kurtzke</i>)
ELISA	Ensaio imunoadsorvente ligado à enzima
EM	Esclerose múltipla
EMDA	Encefalomielite disseminada subaguda
FLAIR	Método de aquisição de imagem magnética (do Inglês <i>fluid-attenuated inversion recovery</i>)
FR	Fator reumatóide
GFAP	Proteína ácida fibrilar glial (do inglês <i>glial fibrillary acidic protein</i>)
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de confiança
IgG	Imunoglobulina da classe G
IgIV	Imunoglobulina humana endovenosa
IIQ	Intervalo interquartil
IRM	Imagem de ressonância magnética
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LogMAR	Logaritmo do ângulo mínimo de resolução
MMF	Micofenolato de mofetila
MOG	Glicoproteína da mielina de oligodentrócito (do inglês <i>myelin oligodendrocyte glycoprotein</i>)

MOG-IgG	Imunoglobulina humana contra glicoproteína da mielina de oligodentrócito
MPIV	Metilprednisolona endovenosa
MT	Mielite transversa
MTLE	Mielite transversa longitudinalmente extensa
MTX	Metotrexato
NMO	Neuromielite óptica
NMOSD	Desordens do espectro de neuromielite óptica (do inglês <i>Neuromyelitis Spectrum Disorders</i>)
NO	Neurite óptica
NOB	Neurite óptica bilateral
NOR	Neurite óptica recorrente
OCT	Tomografia de coerência óptica (do inglês <i>optical coherence tomography</i>)
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
PBM	Proteína Básica de Mielina
PL	Percepção luminosa
PM	Percepção movimento
RC	Razão de chances
SNC	Sistema Nervoso Central
SPL	Sem percepção luminosa
T1WI	Método de aquisição de imagem magnética ponderada em T1
T1WI Gd	Método de aquisição de imagem magnética ponderada em T1 com uso de meio de contraste, gadolínio
T2WI	Método de aquisição de imagem magnética ponderada em T2
TAS	Taxa anualizada de surtos

Lista de Figuras

Figura 1	Representação de epítipo linear e conformacional.....	10
Figura 2	IRM da coluna tóraco-lombar ponderada em T2WI, demonstrando MTLE em paciente MOG-IgG positivo.....	14
Figura 3	IRM de órbita ponderada em T2WI demonstrando neurite óptica bilateral (NOB) extensa em paciente MOG-IgG positivo.....	15
Figura 4	IRM de encéfalo ponderada em FLAIR e T1WI com gadolínio demonstrando lesões em pedúnculo cerebelar em paciente MOG-IgG positivo.....	17
Figura 5	Fluxo de seleção de pacientes MOG-IgG-seguimento prospectivo.....	35
Figura 6	Fluxo de seleção de pacientes NMOSD AQP4-IgG positivo e negativo- avaliação de dados retrospectivos.....	40
Figura 7	Distribuição de pacientes recorrentes de acordo com tempo para segundo surto.....	45
Figura 8	Box-plot esboçando tempo entre surtos dos pacientes recorrentes.....	46
Figura 9	Forma de apresentação clínica de surtos nos pacientes monofásicos (n=8)	51
Figura 10	Acuidade visual (AV) do pior olho (logMAR) em pacientes com NO na fase aguda e no desfecho.....	56
Figura 11	Escala ordinal de acuidade visual (grau 0-7) no desfecho em pacientes com surto único de NO (n=11).....	58
Figura 12	Escala ordinal de acuidade visual (grau 0-7) no desfecho em pacientes com neurite óptica recorrente (n= 14).....	58

Figura 13	Distribuição de surtos dos pacientes recorrentes, antes e após tratamento imunossupressor profilático ◆surto▲ final de seguimento.....	64
Figura 14	Distribuição de pacientes de acordo com status de tratamento imunossupressor.....	66
Figura 15	Distribuição de títulos de MOG-IgG e atividade de doença.....	70
Figura 16	Correlação entre número de NO e título de MOG-IgG....	70
Figura 17	Distribuição de lesões nos segmentos do nervo óptico...	73
Figura 18	Desfecho de AV e número de segmentos do nervo óptico acometidos durante surto de NO.....	74

Lista de Tabelas

Tabela 1	Características clínicas e demográficas dos pacientes MOG-IgG positivo.....	49
Tabela 2	Distribuição de apresentação de surtos nos pacientes MOG-IgG.....	50
Tabela 3	Neurite óptica como única forma de apresentação clínica.....	51
Tabela 4	Distribuição de surtos nos pacientes MOG-IgG.....	52
Tabela 5	Taxa Anualizada de Surtos (TAS) e número de surtos nos subgrupos de pacientes recorrentes.....	53
Tabela 6	Probabilidade de forma de apresentação de segundo surto de acordo com primeiro surto.....	54
Tabela 7	Características de surtos de NO em pacientes MOG-IgG positivo.....	55
Tabela 8	Correlação entre número de NO e AV final.....	57
Tabela 9	Avaliação de EDSS nos pacientes, na última consulta clínica.....	59
Tabela 10	EDSS comparativo nos subgrupos de pacientes no nadir do primeiro surto e no desfecho.....	60
Tabela 11	Comparação de variabilidade de EDSS nos pacientes recorrentes com e sem remissão clínica.....	61
Tabela 12	Comparação de número de surtos antes e após tratamento imunossupressor profilático.....	63
Tabela 13	Pacientes com falha terapêutica e tratamento imunossupressor.....	65

Tabela 14	Terapias utilizadas nos pacientes MOG-IgG recorrentes.....	65
Tabela 15	Taxa de positividade de MOG-IgG nos pacientes monofásicos e recorrentes.....	68
Tabela 16	Remissão clínica e positividade de MOG-IgG.....	68
Tabela 17	Positividade de MOG-IgG e imunossupressor.....	68
Tabela 18	LCR em pacientes MOG-IgG.....	72
Tabela 19	Achados de IRM de medula em pacientes MOG-IgG....	75
Tabela 20	Achados de IRM de encéfalo em pacientes MOG-IgG...	77
Tabela 21	Comparação de dados clínicos e paraclínicos entre pacientes MOG-IgG, NMOSD AQP4-IgG positivo e AQP4-IgG negativo.....	77
Tabela 22	Comparação de dados de IRM entre os pacientes MOG-IgG e NMOSD AQP4-IgG positivo.....	79
Tabela 23	Comparação de dados de IRM entre pacientes MOG-IgG e NMOSD AQP4-IgG negativo.....	81

RESUMO

Salles LMOP. *Estudo longitudinal dos aspectos clínicos, laboratoriais e imagenológicos de pacientes MOG-IgG positivo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2019.

Introdução: A doença associada ao anticorpo MOG-IgG tem sido reconhecida como uma entidade clínica distinta de neuromielite óptica (NMO) e esclerose múltipla (EM). As principais apresentações clínicas associadas ao MOG-IgG são neurite óptica (NO), mielite e encefalite. Apesar das crescentes evidências na literatura, o papel da análise longitudinal de MOG-IgG ainda não é conhecido. Os objetivos deste estudo foram 1) descrever os aspectos clínicos, laboratoriais e imagenológicos dos pacientes MOG-IgG positivo; 2) estudar as diferenças clínicas e laboratoriais entre os pacientes MOG-IgG com curso monofásico e recorrente; 3) analisar a existência de fatores preditores de recorrência de surtos; 4) investigar se a persistência de MOG-IgG determina doença recorrente; 5) comparar as características clínicas e laboratoriais de pacientes MOG-IgG com pacientes NMOSD AQP4-IgG positivo e negativo.

Casística e métodos: após avaliação de elegibilidade de 574 sujeitos, foram incluídos 31 pacientes MOG-IgG positivos. Estes pacientes foram divididos em dois grupos segundo o padrão de surto, monofásico ou recorrente. Os pacientes foram acompanhados por dois anos em consulta clínica semestral e coleta anual de amostra de sangue para avaliação de MOG-IgG e AQP4-IgG.

Resultados: neurite óptica (NO) foi frequente em ambos os grupos sem diferença significativa. Mielite foi encontrada em maior proporção nos pacientes recorrentes, porém sem significância estatística. NO acarretou maior risco para novos surtos, $RC = 3,66$ (IC 95 % 1,03- 29,91) ($p = 0,048$). Após um primeiro surto de NO, existe uma probabilidade de 75% de que o segundo surto seja também NO. A mesma análise foi realizada para pacientes com mielite no primeiro surto, com uma probabilidade de 80% de mielite no segundo surto. A mediana de EDSS foi maior no grupo de pacientes recorrentes, sendo a diferença significativa entre o grupo recorrente e monofásico ($p = 0,013$). A doença associada ao MOG-IgG possui bom prognóstico com melhora significativa de EDSS e acuidade visual (AV) no desfecho quando comparados aos do evento inicial. O desfecho de AV não se correlacionou diretamente com número de episódios de NO. O tratamento imunossupressor profilático reduziu de forma significativa a ocorrência de surtos ($p < 0,001$). Na análise longitudinal de sorologias de MOG-IgG, a permanência de MOG-IgG esteve associada à atividade clínica de doença e o tratamento imunossupressor reduziu de forma significativa a taxa de amostras positivas. Altos títulos de MOG-IgG tiveram correlação com maior número de surtos de neurite óptica. As sorologias de pacientes com curso

monofásico se tornaram negativas ao longo do seguimento clínico, e pacientes recorrentes em remissão clínica também apresentaram menor proporção de amostras positivas.

Descritores: imunoglobulina humana contra glicoproteína da mielina de oligodentrócito; imunoglobulina humana contra aquaporina-4; neurite óptica; mielite; encefalite; neuromielite óptica.

SUMMARY

Salles LMOP. *Longitudinal study of clinical, laboratorial and imaging aspects of MOG-IgG positive patients* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Introduction: The MOG-IgG-associated disease has been recently recognized as different from multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. The main phenotypes associated with MOG-IgG are optic neuritis, myelitis and encephalitis. Although there is a growing body of evidence in the literature, the role of longitudinal MOG-IgG analysis is still unknown. The objectives of this study were: 1) to describe clinical and laboratorial aspects of MOG-IgG positive patients; 2) to study the differences between monophasic and relapsing group in clinical and laboratorial aspects; 3) to analyze predictors factors associated with risk of recurrence; 4) to investigate if the persistence of MOG-IgG is associated with risk of relapses; 5) to compare clinical and laboratorial aspects of MOG-IgG patients with NMOSD AQP4-IgG positive and negative patients. **Methods:** After assessment of eligibility in 574 subjects, 31 patients have been included. These patients have been divided in two groups, according to the course of the disease, if monophasic or relapsing. They have been followed for two years. During this period, annual blood samples have been collected to detect MOG-IgG and AQP4-IgG. **Results:** optic neuritis (ON) phenotype was frequent in both, monophasic and relapsing group; there were no statistically significant differences between them. Myelitis predominates in the relapsing group, with no significance though. The risk of recurrence is increased by having ON OR 3,66 (CI 95 % 1,03- 29,91) (p 0,048). In a logistic regression analysis, when the patient had ON in the first attack, we found a 75 % probability of having ON in the second attack. When analyzing myelitis, the risk of having a second myelitis as a phenotype was 80%. There were significant differences in EDSS scores between monophasic and relapsing patients (p 0,013). Good outcomes have been found when evaluating EDSS scores and visual acuity at the last visit. Immunosuppressor treatment has significantly reduced the number of relapses (p < 0,001). When analyzing longitudinal MOG-IgG samples, relapses have been associated with positive serostatus and the immunosuppressor treatment has significantly reduced the proportion of MOG-IgG positivity. High MOG-IgG titers have been associated with higher proportion of optic neuritis relapses. Monophasic patients became MOG-IgG negative during follow-up, as well as relapsing patients on clinical remission.

Descriptors: antibody against myelin oligodendrocyte glycoprotein; antibody against aquaporine-4; optic neuritis; myelitis; encephalitis; neuromyelitis optica.

1 Introdução

A Neuromielite óptica (NMO) é uma astrocitopatia imunomediada, inflamatória do Sistema Nervoso Central (SNC), caracterizada principalmente por surtos de neurite óptica (NO) e mielite transversa (MT). Considerada uma doença rara, com uma prevalência mundial inferior a 5/100.000 habitantes, apresenta maior prevalência de acordo com o aumento da taxa de população parda e mulata, e baixa prevalência de Esclerose Múltipla (EM) na região estudada. No Brasil, a frequência relativa estimada é de 14%; em São Paulo, 6,8%; no Rio de Janeiro, 20,5%. O espectro de neuromielite óptica (NMOSD) afeta predominantemente mulheres jovens e causa de moderada a grave incapacidade, provocando grande impacto social e econômico (Alvarenga et al., 2017; Sato et al., 2014a).

Em 1894, Devic fez a primeira descrição de uma paciente com surto simultâneo de neurite óptica bilateral (NOB) grave e mielite transversa confirmada por análise histopatológica. O caso foi apresentado no primeiro congresso de medicina interna de Lyon, juntamente com 16 casos similares, com surtos de neurite óptica grave e mielite transversa em curso monofásico ou recorrente (Devic, 1896). Os 17 casos foram detalhadamente estudados na tese de Fernand Gault, sob o termo neuromielite óptica (Miyazawa et al., 2002).

Em 1999, 71 casos foram descritos e NMO foi associada a surtos de NO grave e MT com características clínicas, laboratoriais e de imagem distintas da EM (Wingerchuk et al., 1999). Entretanto, a distinção nosológica entre EM e NMO ainda era incerta, levando a falhas diagnósticas e terapêuticas em muitos casos.

Em 2004, ocorreu um importante marco, a descoberta do anticorpo específico associado à NMO e a identificação de aquaporina 4 como alvo antigênico nos processos podócitos dos astrócitos. (Lennon et al., 2005). A partir desse momento, houve uma importante evolução do conceito de NMO, com a definição de novos critérios diagnósticos e separação nosológica definitiva entre as duas entidades clínicas, NMO e EM (Lennon et al., 2004; Wingerchuk et al., 2007).

Até 2015, a presença de imunoglobulina humana contra aquaporina-4 (AQP4-IgG) associada à síndrome clínica clássica de NMO era definidora da doença. Entretanto, muitos pacientes com formas limitadas, como neurite óptica, mielite transversa, lesões em áreas postrema e lesões encefálicas apresentavam positividade para AQP4-IgG, desafiando o conceito clássico prévio de NMO e conduzindo ao conceito de NMOSD AQP4-IgG negativo e positivo.

Em 2015, o conceito clínico foi expandido sob o termo NMOSD, incluindo não somente neurite óptica e mielite, mas também síndrome da área postrema, síndrome de tronco, narcolepsia e síndromes diencefálicas associadas à presença de AQP4-IgG e, em caso de negatividade, critérios

adicionais clínicos mais restritivos, associados a achados típicos de imagem de ressonância magnética (IRM) (Wingerchuk et al., 2015).

A despeito da ampliação da definição de NMOSD, uma proporção significativa de pacientes que se apresentam com fenótipos limitados, porém sugestivos de NMOSD permanece negativa para AQP4-IgG e não se enquadra nos critérios diagnósticos atuais. Na descrição de diferentes estudos, foram relatadas proporções que variam entre 10% e 50% (Sato et al., 2014a; Zamvil e Slavin, 2015). Essa ausência de biomarcador pode representar falha de reconhecimento de AQP4-IgG pelas técnicas atuais e/ ou uma nova entidade clínica distinta de NMOSD AQP4-IgG positivo.

Pacientes NMOSD AQP4-IgG negativo apresentam características clínicas e epidemiológicas distintas quando comparados com pacientes AQP4-IgG positivo. Em relação ao AQP4-IgG seropositivo, o NMOSD AQP4-IgG seronegativo tem uma menor proporção de gênero feminino, com predominância de brancos e maior idade de início de doença (Bernard-Valnet et al., 2015; Jarius et al., 2016b). Possui tendência a apresentar um curso monofásico (ou com poucos surtos) e ocorrência simultânea mais comum de NO e MT (Kitley et al., 2014b). Apresenta sintomas visuais e motores menos graves durante os surtos e menor incapacidade residual (Bernard-Valnet et al., 2015; Jarius et al., 2011). Na IRM, o NMOSD seronegativo tende a apresentar lesões da medula espinhal mais curtas (ainda que extensas), quando comparado ao NMOSD AQP4-IgG positivo (Bernard-Valnet et al., 2015; Hyun et al., 2015). Estes achados sugerem que pacientes NMOSD

seronegativo possam pertencer a entidades nosológicas distintas de NMOSD seropositivo.

O NMOSD duplamente seronegativo, para AQP4-IgG e MOG-IgG, também possui características clínicas distintas do grupo NMOSD MOG-IgG positivo. A frequência de NO é maior no grupo MOG-IgG (Sato et al., 2014b), enquanto MT é mais frequente em pacientes duplamente seronegativos (Kitley et al., 2014a). Nestes pacientes, o número de surtos e EDSS tendem a ser superiores aos do grupo MOG-IgG positivo. Além disso, sexo feminino parece ser mais frequente no NMOSD duplamente seronegativo do que no grupo MOG-IgG (Sato et al., 2014b).

Durante a década de 2010, a busca por novos biomarcadores entre pacientes AQP4-IgG seronegativo revelou a presença de MOG-IgG em um subconjunto deles. MOG-IgG é um anticorpo que tem como alvo patogênico a glicoproteína da mielina de oligodentrócitos (MOG) presente na bainha de mielina e superfície dos oligodentrócitos. MOG perfaz cerca de 0,05% dos componentes proteicos da mielina e é expressa exclusivamente no Sistema Nervoso Central (SNC). Diversos modelos animais reportaram atividade patogênica de anticorpo (IgG) direcionado contra MOG. Coortes independentes relataram achados similares em relação às diferenças de características de pacientes NMOSD em comparação com pacientes MOG-IgG (Sato et al., 2014b; Kitley et al., 2014a; Höftberger et al., 2015; van Pelt et al., 2015).

A desmielinização associada ao anticorpo MOG-IgG parece ser um processo mediado por autoanticorpos. Suportando essa hipótese, foram relatados níveis elevados de moléculas relacionadas às células B, Th17 e neutrófilos no LCR de pacientes pediátricos MOG-IgG seropositivo, na comparação com pacientes seronegativos para MOG-IgG (Kothur et al., 2016).

Apesar do fato de pacientes MOG-IgG positivo mimetizarem a apresentação clínica da NMOSD AQP4-IgG positivo, os mecanismos patogênicos envolvidos com MOG-IgG são provavelmente diferentes. De fato, diversos estudos em humanos e animais revelaram diferenças imunológicas e patológicas entre doenças associadas ao AQP4-IgG e ao MOG-IgG, o que provavelmente corrobora a noção de diferentes entidades nosológicas.

Do ponto de vista patológico, há diferenças marcantes entre os grupos MOG-IgG e AQP4-IgG. O marco patológico de NMOSD com AQP4-IgG é um dano astrocítico, com perda secundária de oligodendrócitos e desmielinização (Fujihara et al., 2012), enquanto nenhuma evidência de astrocitopatia foi relatada na doença associada ao MOG-IgG. Em apoio a essa visão, Ikeda et al., em 2015, relataram um caso de NMOSD AQP4 seronegativo e MOG-IgG seropositivo, no qual o LCR apresentou níveis elevados de proteína básica de mielina (PBM) e ausência de proteína ácida fibrilar glial (GFAP). Esses achados sugerem inflamação e destruição de mielina sem lesão de astrócitos, tornando o perfil LCR da doença associada ao MOG-IgG mais próximo do perfil líquórico da EM do que da clássica

NMOSD AQP4-IgG positivo. Desde então, a compreensão atual da NMOSD como uma astrocitopatia, em oposição à doença associada ao MOG-IgG como uma oligodendropatia, foi apontada por alguns autores como motivo para renunciar ao termo “NMOSD associada ao MOG-IgG”, pois representaria uma contradição do ponto de vista fisiopatológico (Zamvil e Slavin, 2015).

Além das diferenças quanto aos alvos do SNC, a composição celular das lesões parece diferir entre pacientes com AQP4-IgG e MOG-IgG. Enquanto as lesões clássicas de NMOSD são predominantemente caracterizadas pela presença de neutrófilos e eosinófilos (Lucchinetti et al., 2014), há uma predominância de linfócitos em lesões de encefalomielite autoimune experimental (EAE) provocadas por MOG-IgG (Bettelli et al., 2006; Krishnamoorthy et al., 2006), assim como na EM (Lassmann et al., 2007) e na encefalomielite disseminada aguda (EMDA) (Young et al., 2010).

As avaliações histopatológicas de lesões de pacientes MOG-IgG são escassas e não se pode afirmar padrão único associado. Spadaro e Meinl, em 2015, relataram achados semelhantes ao padrão histopatológico encontrado na EM do tipo II em um paciente adulto com encefalomielite recorrente-remitente e MOG-IgG. Di Pauli et al., em 2011, relataram os mesmos achados sugestivos de EM do tipo II e perda de astrócitos em um paciente com encefalomielite fulminante, MOG-IgG e AQP4-IgG positivo.

De forma associada, estas evidências sugerem que a doença associada ao MOG-IgG difere da NMOSD AQP4-IgG positiva por ser uma oligodendropatia em vez de uma astrocitopatia. Entretanto, ambas desordens

são semelhantes, na medida em que os anticorpos são produzidos fora do SNC e as respostas inflamatórias mediadas por células T são necessárias para o processo de doença em ambas condições (Ramanathan et al., 2016).

O conceito de neuromielite óptica (NMO) evoluiu desde a sua primeira descrição por Eugene Devic. Mudanças importantes de paradigma ocorreram com a descrição do AQP4-IgG em 2004, proporcionando a separação de duas entidades nosológicas distintas, NMO e esclerose múltipla (EM). Contudo, nos pacientes com desordens do espectro de neuromielite óptica (NMOSD) AQP4-IgG negativo, os processos fisiopatológicos podem ser diversos dos pacientes AQP4-IgG positivo. Além disso, há uma lacuna de conhecimento sobre os processos fisiopatológicos envolvidos. Assim, a pesquisa sobre MOG-IgG, como um potencial biomarcador, é um importante marco no conhecimento.

2 Revisão da Literatura

2.1 MOG-IgG

A glicoproteína da mielina de oligodentrócitos (MOG) é um componente minoritário da mielina, com 218 aminoácidos, expresso mais externamente na membrana e apenas no SNC. O gene humano para a expressão de MOG está localizado no cromossomo 6. A função de MOG ainda não está bem compreendida. Presume-se, por sua estrutura molecular, que MOG possua função de adesão molecular e/ou superfície receptora/regulação de via de complemento. Na literatura, existe uma discussão sobre a real patogenicidade de MOG-IgG em contraposição a ser somente um epifenômeno secundário a reação imune em doença inflamatória desmielinizante. Apesar de sua função biológica não ser clara, diversos estudos *in vitro* e em modelos animais com diversas espécies tem demonstrado seu papel como alvo antigênico, sugerindo que anticorpos MOG-IgG são capazes de fixar complemento e mediar desmielinização. Em 1987, Schluesener et al., demonstraram que injeção de anticorpos monoclonais contra MOG exacerbava surtos em modelo animal de encefalomielite, com desfecho fatal. Também, Linington et al., 1988, e Bettelli et al., 2003, em modelos de encefalomielite autoimune, demonstraram que anticorpo monoclonal contra MOG induziu desmielinização em ratos. *In vitro*, anticorpo MOG-IgG de pacientes

pediátricos foi capaz de induzir citotoxicidade de células *natural killers* contra a superfície de células expressando MOG.

Um estudo a favor de MOG-IgG como fenômeno secundário à resposta imune, foi o de Berer et al., 2011, que utilizou um modelo animal transgênico de células T mielina específica, a qual desenvolveu encefalite imunomediada espontânea. Nesse modelo, houve a interação entre células B e T MOG específicas para iniciar o processo de desmielinização, resultando em ativação de células dendríticas, que apresentaram peptídeo MOG em linfonodos cervicais. Entretanto, mesmo se MOG-IgG for um epifenômeno, ainda assim, ele poderá ser um importante biomarcador em doença desmielinizante. A exemplo, anticorpos que não são patogênicos por si mesmos, como anticorpos anti-insulina e antiácido descarboxilase, são fortes preditores específicos para a ocorrência de diabetes tipo I em crianças e adolescentes (Peschl et al., 2017).

2.2 Técnicas de detecção de MOG-IgG

Avanços recentes nas técnicas laboratoriais utilizadas para detectar MOG-IgG e sua relação com a relevância biológica dos anticorpos impactam a abordagem para determinar o status sorológico, bem como a interpretação dos achados de estudos anteriores, que usaram técnicas de detecção menos precisas. Demonstrou-se que os anticorpos MOG-IgG biologicamente relevantes são aqueles dirigidos contra epítopos MOG conformacionais (dobrados ou não desnaturados) (Brehm et al., 1999, von Büdingen et al., 2004). No entanto, os primeiros estudos que avaliaram o anticorpo MOG-IgG

foram realizados utilizando a técnica de Western Blot, o que permitiu apenas a detecção de anticorpos contra epítomos MOG lineares (desdobrados ou desnaturados) ou ELISA, que não permitiu a discriminação adequada entre epítomos MOG lineares e conformacionais (O'Connor et al., 2007) (Figura 1).

Fonte: adaptado de <http://slideplayer.com.br/slide/4122269/> (15/01/2018)

Figura 1 – Representação de epítopo linear e conformacional

Uma maior especificidade na determinação de MOG-IgG foi obtida após o desenvolvimento de Ensaio baseado em células (CBA), o que permitiu a identificação dos epítomos MOG biologicamente relevantes (Bernard-Valnet et al., 2015; Spadaro e Meinl, 2015; Ramanathan et al., 2016). No entanto, mesmo entre os estudos que utilizaram o CBA, a heterogeneidade técnica continua a ser um problema e pode explicar resultados variáveis ou conflitantes. Ademais, sugeriu-se que as variações na capacidade do anticorpo sérico humano (para epítopo do MOG-IgG humano) em reconhecer

o MOG de ratos possa levar a diferentes padrões de coloração imuno-histoquímica e, assim, a diferentes apresentações clínicas (Sepúlveda et al., 2016). Portanto, o grau de especificidade do anticorpo contribui para agregar complexidade à questão da detecção de MOG-IgG.

O método atual, sugerido pelas recomendações internacionais para a detecção de MOG-IgG, é o CBA por citometria de fluxo ou imunofluorescência. O método de imuno-histoquímica não é recomendado por ser menos sensível que CBA. ELISA e Western Blot são insuficientemente específicos. A dosagem de MOG-IgA ou MOG-IgM não é recomendada devido à ausência de dados de relevância clínica (Jarius et al., 2018).

2.3 Prevalência de seropositividade MOG-IgG

A prevalência de seropositividade MOG-IgG entre pacientes com NMOSD ou formas limitadas tem sido relatada por vários estudos e varia dependendo principalmente dos critérios de inclusão de cada amostra: crianças ou adultos; pacientes diagnosticados com base em critérios de 2006 para NMO ou 2015 para NMOSD; apresentação clínica selecionada e técnica de detecção do anticorpo utilizada em cada estudo.

Sato et al., em 2014b, encontraram 7,4% de positividade para MOG-IgG entre pacientes com NMOSD AQP4-IgG negativo, enquanto que 64,7% eram seropositivos para AQP4-IgG (Sato et al., 2014a). Kitley et al., em 2014a, relataram que 6,3% dos pacientes com doenças inflamatórias

desmielinizantes do SNC apresentaram MOG-IgG, enquanto 18,1% eram AQP4-IgG positivo. Em um primeiro momento, a prevalência de MOG-IgG pode parecer consideravelmente baixa em comparação com a de AQP4-IgG. No entanto, ao se levar em consideração pacientes com apresentações clínicas específicas e AQP4-IgG seronegativo, a proporção de pacientes MOG-IgG seropositivo se torna consideravelmente mais alta. A exemplo, Sato et al., 2014a, e Kim et al., 2015b, relataram que aproximadamente 40% dos pacientes com neurite óptica bilateral (NOB) ou recorrente e AQP4-IgG negativa possuem MOG-IgG. Na mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE) AQP4-IgG seronegativa, as prevalências relatadas de MOG-IgG variaram entre 7,4% e 23,2% (Cobo-Calvo et al., 2016; Höftberger et al., 2015; Hyun et al., 2015; Sato et al., 2014a). Por fim, a prevalência parece ser ainda mais alta entre crianças: 50% para pacientes com NMO definitiva (Rostasy e Reindl, 2013) e 80% para pacientes com neurite óptica recorrente (NOR) (Rostasy et al., 2012).

A positividade dupla (AQP4-IgG e MOG-IgG) é extremamente rara quando há uso de CBA. Esse dado sugere que cada anticorpo medeia um processo de doença distinto. Os casos relatados com seropositividade dupla são geralmente descritos como tendo taxa de surtos significativamente maior, incapacidade residual e maior carga lesional (Woodhall et al., 2013; Yan et al., 2016).

O título sérico de MOG-IgG pode variar, dependendo do momento em que for dosado, se em período de remissão clínica ou surto, durante ou após

tratamentos imunossupressores. Em caso de negatividade e alta suspeição de doença associada ao MOG-IgG, nova dosagem pode ser útil na detecção (Jarius et al., 2018).

2.4 Características demográficas e quadro clínico associado ao MOG-IgG

A proporção de gênero masculino geralmente é relatada como sendo maior (entre 47% e 62%) entre doença associada ao MOG-IgG do que entre NMOSD AQP4-IgG (apenas 10% a 15%) (Höftberger et al., 2015; Kitley et al., 2014b; Melamed et al., 2015; Sato et al., 2014a; van Pelt et al., 2015). No entanto, um estudo multicêntrico europeu relatou que 74% dos pacientes MOG-IgG seropositivo eram do sexo feminino, resultando em uma relação entre homens e mulheres de 1:2,8 (Jarius et al., 2016b). Porém, na maioria das séries, a predominância feminina é de menor magnitude quando comparada aos pacientes AQP4-IgG positivo (1:9) (Huppke et al., 2010).

A predominância de indivíduos brancos também parece ser maior em MOG-IgG positivo (78% a 90%) do que em NMOSD AQP4-IgG positivo (60 a 63%) (Kitley et al., 2014b; van Pelt et al., 2015).

A idade de início da doença é variável. Alguns estudos relatam idade mais jovem (terceira década) no grupo MOG-IgG, em relação à quarta década reportada no grupo AQP4-IgG (Höftberger et al., 2015; Kitley et al., 2014b), enquanto outros não relatam diferenças (Sato et al., 2014a).

Em relação à apresentação clínica associada ao MOG-IgG, dois grupos independentes relataram descobertas: NO como fenótipo principal (41% a 63%), seguido por MTLE (29% a 31%) e NMO (6% a 24%) (Figuras 2 e 3), enquanto que nos pacientes com AQP4-IgG, as apresentações clínicas relatadas foram NMO em cerca de 60%, MTLE em torno de 30% e NO em cerca de 10% (Höftberger et al., 2015; Sato et al., 2014a).

Figura 2 – IRM da coluna tóraco-lombar ponderada em T2WI demonstrando MTLE em paciente MOG-IgG positivo

Figura 3 - IRM de órbita ponderada em T2WI demonstrando neurite óptica bilateral (NOB) extensa em paciente MOG-IgG positivo

Algumas séries relataram que a ocorrência simultânea de NO e MT é mais comum entre pacientes MOG-IgG do que entre pacientes AQP4-IgG positivo (Höftberger et al., 2015; Kitley et al., 2014b; van Pelt et al., 2015), mas outras séries demonstraram o oposto (Sato et al., 2014a). A apresentação monofásica com NO e MT ocorrendo durante o mesmo surto é provavelmente mais comum na doença associada ao MOG-IgG do que no NMOSD AQP4-IgG e, curiosamente, se assemelha ao caso original de NMO descrito por Devic em 1896.

Séries de Sepulveda et al., 2016, e Jarius et al., 2016, demonstraram que, embora os pacientes MOG-IgG possuísem apresentação clínica semelhante à NMOSD, somente uma parcela pequena preencheu critérios de 2015 para NMOSD AQP4-IgG negativo. Entre os pacientes MOG-IgG que preencheram critérios para EM (33% da coorte), a maior parte não possuía bandas oligoclonais e apresentava pleocitose maior que esperada para EM

(Jarius et al., 2016c). Esses dados sugerem que a doença associada ao MOG-IgG seja uma entidade clínica distinta de NMOSD e EM.

Náusea persistente, vômitos ou soluços são achados comuns no NMOSD, devido ao frequente acometimento da área postrema. Existem alguns relatos de síndrome do tronco encefálico e encefalomielite desmielinizante recorrentes associadas ao MOG-IgG (Sepúlveda et al., 2016; Akaishi et al., 2016a) (Figura 4). No entanto, náusea, vômitos e soluços são aparentemente raros (6%) entre pacientes com MOG-IgG e mais frequentes (41%) entre pacientes com AQP4-IgG (Sato et al., 2014a).

Figura 4 - IRM de encéfalo ponderada em FLAIR e T1WI, com gadolínio demonstrando lesões em pedúnculo cerebelar em paciente MOG-IgG positivo

Vacinas e infecções precedendo o quadro clínico associado ao MOG-IgG são achados esporádicos. A exemplo, Jarius et al., em 2016b, relataram

dois casos após vacinação. Amano et al., em 2014, descreveram um caso de MTLE após infecção por influenza vírus.

Séries com tempos mais curtos de seguimento, acompanhamento médio variando de 12 a 24 meses, demonstraram uma proporção maior de doença monofásica entre pacientes com MOG-IgG (41% a 70%) quando comparados aos pacientes NMOSD AQP4-IgG (7-29%) (Höftberger et al., 2015; Sato et al., 2014a; van Pelt et al., 2015). Embora, entre pacientes MOG-IgG, o quadro clínico possa ser caracterizado por recorrência, estudos sugerem que a taxa de novos surtos é menor neste grupo de pacientes, na comparação com pacientes AQP4-IgG positivo (Kitley et al., 2014b; Sato et al., 2014a; Van Pelt et al., 2015).

A história natural de surtos associados ao MOG-IgG ainda é incerta. A proporção de pacientes monofásicos encontrados nas séries poderá reduzir significativamente na medida em que aumenta o tempo de acompanhamento. De fato, em séries com um tempo médio de acompanhamento maior (43 meses), a proporção de pacientes monofásicos foi de apenas 29% (Sepúlveda et al., 2016). Assim, o seguimento destes pacientes a longo termo será capaz de esclarecer o comportamento mais frequente da doença associada ao MOG-IgG (recorrência x monofásico).

Além disso, um intervalo maior entre o primeiro e o segundo surto em pacientes MOG-IgG positivo, em comparação com pacientes AQP4-IgG, pode causar uma impressão inicial de doença monofásica no grupo MOG-IgG, se o tempo de acompanhamento não for suficientemente longo. Na série de Jarius

et al., em 2016c, o tempo médio entre o primeiro e o segundo surto em pacientes MOG-IgG seropositivo foi de cinco meses, embora o intervalo entre o primeiro e o segundo surto possa ser maior (mais de 12 meses em oito pacientes e até 492 meses em um paciente).

A recuperação após surtos foi, em algumas séries, reportada como melhor entre os pacientes MOG-IgG, em relação aos pacientes AQP4-IgG positivos (Van Pelt et al., 2015). Na série de Sato et al., em 2014a, o grau de melhora após surto, medido pela acuidade visual e pela escala expandida do estado de incapacidade (EDSS), foi melhor entre os pacientes MOG-IgG seropositivo. Nas séries de Kitley et al., 2014a, apesar de pontuações semelhantes de EDSS no quadro inicial, a diminuição mediana da pontuação de EDSS entre o início do episódio e a recuperação foi significativamente maior nos pacientes MOG-IgG seropositivo do que nos pacientes AQP4-IgG seropositivo (seis contra dois pontos, respectivamente). Também houve menor risco de incapacidade motora residual e melhor prognóstico de acuidade visual nos pacientes com MOG-IgG.

Outra série acompanhou pacientes com formas limitadas de NMOSD e corroborou a noção de melhor prognóstico associado à presença de MOG-IgG. Pacientes com NO e MOG-IgG apresentaram um risco muito menor de dano visual grave e sustentado quando comparados aos pacientes AQP4-IgG positivo (Ramanathan et al. 2015).

Comparado aos pacientes AQP4-IgG negativo, pacientes com MOG-IgG também são geralmente descritos como tendo uma melhor recuperação

após surtos (Höftberger et al., 2015; Sato et al., 2014a; van Pelt et al., 2015). Em pacientes com MTLE AQP4-IgG negativo, aqueles que tinham MOG-IgG apresentaram melhor recuperação após surtos, ainda que com uma pré-disposição mais alta para subsequente NO, quando comparados àqueles que eram MOG-IgG seronegativos (Cobo-Calvo et al., 2016). No entanto, conforme mencionado anteriormente, incapacidade grave após NO ou MTLE pode ocorrer em pacientes MOG-IgG seropositivo (Sato et al., 2014a; Jarius et al., 2016c).

Independentemente da forma de apresentação clínica, o primeiro surto associado ao MOG-IgG pode ser grave. Na série descrita por Jarius et al., em 2016c, a acuidade visual foi relatada como sendo $<0,1$ (sistema decimal) pelo menos uma vez em 69,2% dos pacientes com NO. Entre os pacientes com MT, os sintomas motores foram frequentes: tetraparesia em 27,6%, paraparesia em 48,3% e fraqueza grave *British medical research council* (BMRC) ≤ 2 em 20,7% (Jarius et al., 2016c).

Dor é um sintoma frequente em NMOSD AQP4-IgG. Poucos dados são reportados na literatura sobre dor em doença associada ao MOG-IgG. Asseyer et al., 2018, avaliou 14 pacientes MOG-IgG positivo e demonstraram que 86% destes pacientes reportavam dor (natureza neuropática ou cefaleia) em frequência semelhante aos pacientes NMOSD AQP4-IgG positivo. Os pacientes afetados por dor também relatavam maior alteração de humor com correlação positiva entre intensidade de humor e depressão.

2.5 Características de IRM, OCT e LCR associadas ao MOG-IgG

Em relação a NMOSD AQP4-IgG e EM, diferenças na distribuição topográfica das lesões do SNC também foram relatadas em pacientes MOG-IgG. Entretanto, nenhum padrão foi específico para as condições associadas ao MOG-IgG. Na imagem de ressonância magnética (IRM) de encéfalo, lesões envolvendo substância cinzenta profunda e lesões adjacentes ao quarto ventrículo foram mais frequentes em pacientes MOG-IgG do que em NMOSD AQP4-IgG, porém sem significância estatística (Kitley et al., 2014b). Nas maiores séries de pacientes MOG-IgG seropositivo publicadas até o momento, foram observadas lesões cerebrais supratentoriais (em variedade de regiões) em 35,4% dos pacientes no início da doença e em 46,8% ao longo do acompanhamento. Anormalidades infratentorias estiveram presentes em 14,6% dos pacientes no início e em 29,2% durante o acompanhamento (Jarius et al., 2016c). Lesões mais específicas de NMO e EM são infrequentes. (Kim et al., 2015a; van Pelt et al., 2015; Kitley et al., 2014a).

Na IRM de órbita, o envolvimento dos segmentos retro orbitário e intracraniano do nervo óptico e as lesões que captam contraste foram significativamente mais frequentes na NO associada ao MOG-IgG, enquanto o envolvimento quiasmático foi mais frequente em pacientes com AQP4-IgG (Akaishi et al., 2016d; Ramanathan et al., 2015). Também, é relatada extensão de acometimento perineural ao tecido mole orbitário em pacientes com MOG-IgG (Akaishi et al., 2016d; Kim et al., 2015b). Na neurite óptica

bilateral (NOB), há controvérsias se ela é mais comumente associada ao MOG-IgG ou ao AQP4-IgG (Ramanathan et al., 2015).

Na tomografia de coerência óptica (OCT), medidas da camada plexiforme de células ganglionares e da espessura da camada de fibras nervosas da retina circumpapilar sugerem que a NO associada ao MOG-IgG leva a menor perda neuronal da retina em comparação com NO associada ao AQP4-IgG, apesar do edema importante de nervo óptico na apresentação inicial (Akaishi et al., 2016d).

Dois estudos compararam achados de OCT em pacientes MOG-IgG versus pacientes AQP4-IgG (Pache et al., 2016 e Havia et al., 2016). Ambos os estudos encontraram achados similares de lesão de fibras retinianas entre os pacientes MOG-IgG e AQP4-IgG. Em pacientes MOG-IgG, o grau de lesão de fibras esteve associado com a frequência de episódios de NO, enquanto que, em pacientes AQP4-IgG, com a gravidade do surto de NO. Em contraposição, Stiebel-Kalish et al., 2017, reportaram fibras retinianas mais preservadas (OCT) em pacientes MOG-IgG com NO, em comparação aos pacientes com NO AQP4-IgG positivo. Quando comparada a acuidade visual entre os mesmos pacientes (MOG-IgG x AQP4-IgG), não houve diferença significativa. Esse dado sugere que a avaliação de acuidade visual como forma isolada de avaliação de desfecho de NO possa ser insuficiente como forma de avaliação de desfecho clínico em pacientes MOG-IgG.

Em relação à IRM da medula espinhal, os pacientes com AQP4-IgG normalmente apresentam lesões cervicais (com ou sem envolvimento do

tronco encefálico) e lesões torácicas. Pacientes MOG-IgG tendem a apresentar comprometimento mais frequente do segmento tóraco-lombar, incluindo o *conus medullaris* (Kitley et al., 2014a; Sato et al., 2014a).

De forma semelhante ao NMOSD AQP4-IgG positivo, nem todos os casos de MT associada ao MOG-IgG são MTLE. Uma pequena proporção (7%) de pacientes MOG-IgG seropositivo apresentou mielite curta, após surtos iniciais com apresentações clínicas variáveis (episódio inicial MTLE ou após episódios anteriores de NO) (Sepúlveda et al., 2016).

A pleiocitose do LCR é geralmente elevada, variando entre 3 e 306mm³ em duas séries, com predominância linfocítica (Jarius et al., 2016b; Sato et al., 2014a). A pleocitose do LCR foi mais frequente (92% contra 45%) em pacientes MOG-IgG seropositivo com um primeiro episódio de MTLE do que em pacientes duplamente seronegativos para AQP4-IgG e MOG-IgG (Cobo-Calvo et al., 2016). Kitley et al., em 2014a, e Sato et al., em 2014a, descreveram semelhança de pleocitose entre pacientes MOG-IgG e AQP4-IgG positivo.

De acordo com Jarius et al., 2016c, pleocitose de predomínio neutrofílico pode também ocorrer pelo menos uma vez em 64% dos pacientes MOG-IgG positivo, com uma média de 22% de neutrófilos com variação entre 3 a 69%. A pleocitose neutrofílica não está presente na EM e é frequente entre os pacientes NMOSD-AQP4-IgG positivo.

Em relação à positividade de MOG-IgG no LCR, sua detecção é menos sensível quando comparada ao sangue. Assim, foi relatado título baixo

mediano de 1:4 no LCR em 71% dos pacientes seropositivos para o mesmo anticorpo (Jarius et al., 2016b). MOG-IgG está presente no LCR de forma mais frequente quando MOG-IgG possui títulos mais altos no sangue, $\geq 1:640$ (Di Pauli et al., 2011). Não há evidências de síntese intratecal de MOG-IgG, aferida pelo índice de imunoglobulina G (IgG), sugerindo que MOG-IgG provavelmente é produzido na periferia (Jarius et al., 2016b; Ramanathan et al., 2016).

2.6 Autoimunidade coexistente

Histórico autoimune tende a ser menos comum entre pacientes MOG-IgG positivo. Em uma série, anticorpos antinucleares (ANA) foram encontrados em apenas 7% dos pacientes com MOG-IgG (contra 43% dos pacientes com AQP4-IgG) (Sato et al., 2014a). Doenças autoimunes coexistentes foram relatadas em 11% dos indivíduos MOG-IgG (contra 45% dos indivíduos AQP4-IgG) (Kitley et al., 2014b). Por outro lado, ao usar um painel mais amplo de autoanticorpos, Jarius et al., em 2016b, relataram autoanticorpos coexistentes em 42% dos pacientes MOG-IgG seropositivo, enquanto que transtornos autoimunes concomitantes estiveram presentes em apenas 8,5% deles.

2.7 Tratamento de doença associada ao MOG-IgG

Estudos avaliando estratégias de tratamento em pacientes portadores de anticorpo MOG-IgG são muito escassos.

O tratamento de surtos agudos geralmente inclui as mesmas estratégias usadas para outras condições imunomediadas do SNC, tais como a metilprednisolona intravenosa (MPIV), plasmafere (Oshiro et al., 2016), imunoglobulina intravenosa (IgIV) e ciclofosfamida (Papadopoulos et al., 2014). Na série de Sato et al., em 2014a, 87,5% destes pacientes obtiveram boa recuperação com MPIV. Em uma série de oito pacientes com NO MOG-IgG positivo, sete tiveram resposta parcial ou completa à MPIV na fase aguda (Nakajima et al., 2015). Há também alguns relatos de casos tratados com sucesso por plasmaferese após falha nas terapias iniciais (Bonnar e Cabre, 2012; Nozaki, 2006).

O maior desafio é o tratamento profilático com imunossupressor, uma vez que as opções farmacológicas disponíveis para o NMOSD (corticosteroides, agentes imunossupressores, rituximabe) não foram sistematicamente avaliadas em pacientes com MOG-IgG (Papadopoulos et al., 2014).

É provável que nem todos os pacientes MOG-IgG positivo necessitem de tratamento imunossupressor profilático, dada a possibilidade de um curso monofásico, a taxa geralmente baixa de novos surtos e a boa recuperação após surtos em resposta ao tratamento agudo. Na série de Höftberger et al., em 2015, a terapia profilática crônica foi necessária em apenas 35% dos

pacientes NMOSD MOG-IgG seropositivo, contra 91% dos pacientes AQP4-IgG seropositivo.

Mesmo quando o tratamento crônico é necessário, observa-se que uma imunossupressão de baixa potência pode ser suficiente para controlar a atividade da doença, como o uso de metotrexato e azatioprina. O anticorpo MOG-IgG é também descrito em um subconjunto de pacientes com fenótipo recidivante crônico (do inglês CRION, *chronic relapsing inflammatory optic neuropathy*), que é altamente responsivo a corticosteroides. Esses pacientes normalmente podem ser mantidos em um regime oral de baixa dose de corticoide (Chalmoukou et al., 2015). Liu et al., 2018 encontraram maior dependência de corticoide em pacientes com NO MOG-IgG (35,5%), em comparação aos pacientes AQP4-IgG (3,0%) e seronegativos (3,3%).

Jarius et al., em 2016c, relataram achados com agentes imunossupressores profiláticos poupadores de corticoide em pacientes MOG-IgG seropositivo. A taxa média de reincidência anual para a azatioprina foi de 0,99; 41% dos surtos ocorreram nos primeiros seis meses de tratamento, quando o medicamento estava provavelmente em seu período de latência para ação e com a maioria dos surtos em indivíduos que não estavam sob co-tratamento com corticosteroides (Jarius et al., 2016c). Para o metotrexato, a taxa anualizada de surto (TAS) média foi de 0,22, inferior à TAS média de 0,95 encontrada nos pacientes da série (Jarius et al., 2016c). Com rituximabe, três de nove pacientes apresentaram redução da taxa anualizada de surto; nos

demais pacientes, a maioria dos surtos foi observada logo após a infusão de rituximabe ou no período de fim de dose (Jarius et al., 2016c).

Montecuquet et al., 2016, demonstraram que micofenolato de mofetila é igualmente efetivo como primeira linha de tratamento em NMOSD AQP4-IgG positivo e em pacientes MOG-IgG.

As apresentações clínicas associadas ao MOG-IgG compartilham algumas características fisiopatológicas com a EM e, assim, seria possível que as terapias direcionadas para EM fossem também benéficas para pacientes portadores de MOG-IgG. Entretanto, algumas semelhanças clínicas e fisiopatológicas de MOG-IgG com NMOSD AQP4-IG seropositiva tornam o uso das mesmas terapias para EM mais cauteloso, uma vez que muitas delas podem exacerbar NMOSD, como relatado com o uso de interferons (Kim et al., 2012; Shimizu et al., 2010), natalizumabe (Barnett et al., 2012; Kitley et al., 2014b) e fingolimode (Izaki et al., 2013; Min et al., 2012). As experiências com mitoxantrona e natalizumabe em pacientes com MOG-IgG resultaram em surtos recorrentes (Jarius et al., 2016c).

2.8 MOG-IgG como doença distinta de EM e NMOSD

A prevalência de MOG-IgG em pacientes adultos portadores de EM é reportada como baixa e motiva discussões (Berger e Reindl, 2015; Ketelslegers et al., 2015; Reindl et al., 2013). Previamente, com o uso de técnicas mais imprecisas na detecção de MOG-IgG verdadeiramente

patogênico (ELISA e Western Blooth), a prevalência de falso positivo entre pacientes portadores de EM era maior (Ramanathan, et al.,2016).

Na coorte de Jarius et al., 2016b, 33% dos pacientes MOG-IgG preencheram critérios para EM de acordo com os critérios diagnósticos de McDonalds 2010. Entretanto, isso pode refletir apenas a insuficiente especificidade dos critérios diagnósticos de EM e não propriamente que MOG-IgG seja marcador biológico na EM. De fato, a maior parte dos pacientes nesta coorte MOG-IgG positivo que preencheram critérios para EM não possuíam bandas oligoclonais no LCR, marcador bastante frequente na EM. Além disso, possuíam história de mielite longitudinalmente extensa, quadro pouco usual na EM.

Somente de 2 a 10 % dos pacientes portadores de EM possuem bandas oligoclonais negativas (Reiber et al.,2009). Entre estes, os padrões histopatológicos de EM tipo II e III parecem predominar; tem sido reportado neste subgrupo de pacientes a presença de MOG-IgG. Desse modo, é possível que MOG-IgG determine doença histopatologicamente distinta de EM (Jarius et al., 2014 e Di Pauli et al., 2015).

Tem sido proposto consenso internacional de estabelecimento da relação de MOG-IgG com neurite óptica recorrente, mielite, síndromes de tronco e encefalomielite disseminada subaguda (EMDA) (Jarius et al., 2018). Este consenso foi baseado em evidências que apontam MOG-IgG como biomarcador para uma doença distinta de NMOSD e EM, em síntese: 1) estudos imunológicos demonstrando o potencial patogênico de MOG-IgG; 2)

estudos demonstrando ausência de AQP4-IgG em quase todos os pacientes com MOG-IgG; 3) estudos demonstrando diferenças clínicas e paraclínicas entre NMOSD e doença MOG-IgG.

Os critérios diagnósticos do painel internacional para NMOSD AQP4-IgG seronegativo 2015 são insuficientes se utilizados para selecionar os pacientes que deverão ser avaliados para MOG-IgG. Os pacientes NMOSD-AQP4-IgG seronegativo neste painel devem possuir uma disseminação no espaço das lesões/surtos e características de RM compatíveis com NMOSD. Conforme o conhecimento atual, sabe-se que a doença associada ao MOG-IgG possui características clínicas e de imagem (RM) diferentes dos pacientes NMOSD, o que torna o critério do painel insuficiente para selecionar todos os potenciais pacientes MOG-IgG positivo (Dos passos et al., 2018). Nesse sentido, Jarius et al., 2018, propõe avaliar a presença de MOG-IgG em pacientes portadores de: neurite óptica monofásica ou recorrente com evidência de processo desmielinizante por potencial evocado visual; encefalite; síndrome de tronco inflamatória ou mielite com evidência radiológica e pelo menos um dos achados descritos abaixo:

Achados de RM:

- a) MTLE (acometendo ≥ 3 corpos vertebrais);
- b) sinal de atrofia medular extensa em paciente com história compatível com mielite extensa aguda;
- c) lesão de cone medular;

- d) lesão extensa de nervo óptico ($> \frac{1}{2}$ da extensão do nervo óptico em seu seguimento pré-quiasmático por sequência T2WI/e ou T1WI GD positiva;
- e) RM supratentorial normal em paciente com NO aguda, mielite ou encefalites;
- f) RM de encéfalo anormal, porém sem lesões em dedos de Dawson, laterais ao ventrículo, ovoides, os justacorticais em fibras U;
- g) lesões grandes e confluentes na sequência T2, sugestivas de EMDA;
- h) realce de gadolínio em tecido perióptico durante NO.

Achados em fundoscopia:

- i) Papilite proeminente com edema de disco óptico.

Achados de LCR:

- j) pleocitose neutrofílica ou contagem celular acima de 50 cels/ μ l;
- k) ausência de bandas oligoclonais no LCR.

Achados histopatológicos:

- l) desmielinização primária com depósito de complemento e IgG intralesional;
- m) diagnóstico prévio de padrão lesional EM-tipo II.

Sinais clínicos:

- n) neurite óptica bilateral;
- o) alta frequência de surtos de NO;
- p) neurite óptica com grave perda de acuidade visual em um ou ambos os olhos após surto;

- q) episódios graves ou recorrentes de mielite ou síndrome de tronco;
- r) disfunção esfinteriana ou erétil sequelar após surtos de mielite;
- s) pacientes diagnosticados como EMDA, recorrentes ou multifásicos EMDA ou EMDA-NO;
- t) insuficiência respiratória aguda, alteração de nível de consciência ou crises (com evidência em RM de doença desmielinizante);
- u) doença iniciando depois de quatro dias a quatro semanas após vacinação;
- v) Inexplicada náusea, vômitos ou soluços intratáveis em pacientes com síndrome de área postrema;
- w) Coexistência de teratoma ou encefalite NMDA (baixa evidência).

Resposta ao tratamento:

- x) frequentes surtos após metilprednisolona IV ou corticoide dependência (incluindo CRION);
- y) clara piora de surtos após início de interferons, natalizumabe em pacientes diagnosticados como EM.

Alguns dados de história clínica e/ou paraclínicos são considerados sinais de alerta para outro diagnóstico que não doença associada ao MOG-IgG. São eles: 1) presença de curso progressivo sugerindo EM formas progressivas ou rápido início de sintomas, com menos de quatro horas, sugerindo evento isquêmico; 2) presença de doença desmielinizante concomitante periférica; 3) presença de RM com lesões periventriculares ovoides no polo temporal inferior, presença de dedos de Dawson ou evidência de surgimento de lesões assintomáticas durante o curso da doença também

favorecem mais o diagnóstico de EM; 4) presença de produção intratecal no LCR com reação bi ou tri específica para sarampo, zoster, rubéola pode fazer parte da reação imune poliespecífica no LCR presente em 70% dos pacientes portadores de EM; é rara ou nula em pacientes portadores de MOG-IgG ou AQP4-IgG (Reiber et al., 1998, Jarius et al., 2016c, Jarius et al., 2017).

MOG-IgG positivo somente no LCR, dupla positividade sérica para MOG-IgG e AQP4-IgG, títulos séricos de MOG-IgG baixos (pouco acima do *cut/off*) ou positividade para MOG-IgA ou MOG-IgM com MOG-IgG negativo também são sinais de alerta no diagnóstico (Jarius et al., 2018).

Após o diagnóstico de doença associada ao MOG-IgG, supõe-se que a análise longitudinal dos títulos possa auxiliar no manejo a longo prazo dos pacientes. Pröbstel et al., 2011, relataram conversão para seronegatividade em pacientes com curso clínico monofásico. A mesma tendência foi descrita por Hyun et al., 2017. Em contraposição, pacientes com persistência de MOG-IgG tendem a apresentar mais surtos que pacientes seronegativos durante avaliação longitudinal. O estabelecimento da utilidade clínica de MOG-IgG longitudinal ainda se encontra em estudo e, possivelmente, influenciará a decisão terapêutica de terapia imunossupressora de longo prazo.

3 Objetivos

3.1 Objetivo primário

Caracterizar os pacientes MOG-IgG positivo do Ambulatório de Neuromielite Óptica da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), avaliando suas características clínicas, laboratoriais e imagem de ressonância magnética (IRM) de neuro eixo.

3.2 Objetivos secundários

- 1 Estudar as diferenças clínicas e laboratoriais entre pacientes MOG-IgG com surto único (curso monofásico) e pacientes com curso recorrente;
- 2 Analisar a existência de fatores preditores de recorrência de surtos em pacientes MOG-IgG positivo;
- 3 Investigar a relação entre persistência de MOG-IgG e recorrência de surtos;
- 4 Comparar as características clínicas, laboratoriais e imagem de pacientes MOG-IgG com pacientes NMOSD AQP4-IgG positivo e negativo.

4 Casuística e Métodos

4.1 Aspectos éticos

O protocolo de “Estudo longitudinal de aspectos clínico, laboratorial e IRM de pacientes MOG-IgG positivo” foi aprovado pela Comissão de Ética para análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq em 05/08/2015 (Anexo A).

A inclusão de pacientes foi aprovada pela CAPPesq da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes concordaram em participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B).

4.2 Desenho do estudo

O presente trabalho consiste em um estudo longitudinal retrospectivo e prospectivo de pacientes com doença desmielinizante portadores de MOG-IgG.

4.3 População e Casuística

4.3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Neste estudo, foi avaliada a elegibilidade dos pacientes seguidos, entre 2011 e 2015, no ambulatório de Neuromielite Óptica da Divisão Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Os pacientes foram selecionados conforme o modelo de recrutamento ilustrado na Figura 5, seguindo os critérios a seguir.

Critérios de inclusão:

- Pacientes portadores de doença desmielinizante inflamatória idiopática do SNC, não EM;
- Positividade para MOG-IgG;
- Pacientes maiores de 18 anos no momento de adesão ao estudo clínico.

Critérios de exclusão:

- Pacientes menores de 18 anos no momento da inclusão no estudo;
- Pacientes com os quais o contato para seguimento não foi possível.

Figura 5 - Fluxo de seleção de pacientes MOG-IgG-seguimento prospectivo

4.3.2 Caracterização do período e local da pesquisa

O curso clínico dos pacientes MOG-IgG positivo foi acompanhado pela pesquisadora semestralmente, por dois anos (janeiro 2016 a dezembro de 2017), no ambulatório de Neuromielite Óptica do HCFMUSP. A pesquisa dos anticorpos MOG-IgG e AQP4-IgG foi realizada de forma longitudinal anual nos pacientes que se mantiveram em seguimento.

O contato foi tentado através de números de telefone obtidos no cadastro desses pacientes no HCFMUSP. Em caso de falha de contato telefônico, foi enviada carta oficial de convocação do HCFMUSP.

4.4 Avaliação Clínica

Os dados dos pacientes foram coletados através de instrumento de pesquisa (Anexo C) utilizado nas consultas clínicas dos pacientes de seguimento longitudinal (pacientes MOG-IgG).

Nas consultas clínicas foram aplicadas as seguintes escalas para avaliação de incapacidade:

- A Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) é um método para quantificar as incapacidades ocorridas durante a evolução da EM ao longo do tempo. A escala EDSS quantifica as incapacidades em oito sistemas funcionais (Anexo D).
- A acuidade visual (AV) foi avaliada através de escala de Snellen e classificada na escala de AV ordinal (Wingerchuk et al., 1999) (Anexo E). Na análise estatística, os dados de AV foram convertidos para o logaritmo do menor ângulo de resolução logMAR (Anexo F). Na AV igual a 2,0 da escala logMAR, foram incluídos pacientes com AV conta dedos (CD), percepção de movimentos (PM), percepção luminosa (PL) e sem percepção luminosa (SPL) (Akaishi et al., 2016b).

O Escore logMAR é considerado melhor index para cálculos estatísticos que a escala decimal (Holladay, 1997).

4.4.1 Definição de recorrência, padrão monofásico e surtos

Os pacientes MOG-IgG foram divididos em dois grupos, monofásicos e recorrentes. Pacientes monofásicos foram considerados aqueles que não tiveram novos surtos do evento primário até o período final de seguimento (dezembro de 2017).

Recorrentes, foram considerados os pacientes com dois ou mais surtos constatados por história ou visita clínica.

Os pacientes também foram classificados de acordo com o status de atividade de doença, sendo considerados em remissão pacientes que não tiveram surtos nos dois anos de seguimento clínico, independentemente da classificação, se monofásicos ou recorrentes.

Surto (exacerbação, agudização) consiste na ocorrência de sintomas de disfunção neurológica com duração superior a 24 horas, separados por um período de um mês ou mais.

4.5 Tratamento imunossupressor nos pacientes MOG-IgG positivo

O grupo monofásico foi mantido por decisão clínica e em concordância com o paciente sem tratamento imunossupressor profilático, tendo em vista surto

único no início do quadro e imprevisibilidade de novos eventos. Os pacientes que já estavam sem tratamento imunossupressor profilático antes da inclusão no estudo foram assim mantidos.

Os pacientes recorrentes foram tratados com imunossupressores profiláticos de acordo com o algoritmo do ambulatório de Neuromielite Óptica para pacientes portadores de NMOSD (Anexo G). Falha terapêutica foi caracterizada pela ocorrência de surto, a despeito de dose e tempo efetivo de imunossupressor.

Para análise de dados de uso de corticóide, os pacientes foram categorizados de 1 a 6, conforme faixa de dose e tempo: 1. prednisona 10-30 mg < 6 meses; 2. prednisona 10-30 mg ≥ 6 meses; 3. prednisona 35-55 mg < 6 meses; 4. prednisona 35-55 mg ≥ 6 meses; 5. prednisona ≥ 60 mg < 6 meses; 6. prednisona ≥ 60 mg ≥ 6 meses.

4.6 Avaliação longitudinal de MOG-IgG e AQP4-IgG nos pacientes MOG-IgG positivo

As amostras de sangue para análise de MOG-IgG foram coletas pelo menos anualmente, em dois tubos secos, e encaminhadas ao LIM 15 para centrifugação, congelação e estocagem. A execução dos ensaios para a pesquisa de MOG-IgG e AQP4-IgG foi implementada no Laboratório do Instituto do Cérebro da PUCRS, utilizando a metodologia desenvolvida na Tohoku University pela equipe (DKS), conforme carta de anuência (Anexo H).

Todas as amostras foram testadas para a detecção de MOG-IgG e AQP4-IgG, utilizando HEK-293 células. Para a detecção de AQP4-IgG, células HEK

293 foram transfectadas com M23 isoforma de AQP4 e *cut off* de 4 foi utilizado. Na detecção de MOG-IgG, células HEK 293 foram transfectadas com plasmídeo contendo *full length human* cDNA MOG. Foram consideradas positivas para MOG-IgG amostras com a titulação igual ou superior a 128 (Sato et al., 2014b, Akaishi et al., 2016a).

4.7 Análise de dados retrospectivos

Os dados laboratoriais (autoanticorpos, LCR de surto) e de IRM dos pacientes MOG-IgG positivo foram comparados aos dados retrospectivos de pacientes portadores de NMOSD AQP4-IgG positivo, pareados por tempo de doença, gênero e idade, e com os de pacientes NMOSD AQP4-IgG negativo que preenchiam critérios do Painel Internacional de 2015 (Figura 6).

Figura 6 - Fluxo de seleção de pacientes NMOSD AQP4-IgG positivo e negativo-avaliação de dados retrospectivos

4.7.1 Dados laboratoriais (LCR e autoanticorpos)

Foram avaliadas a presença de autoanticorpos no sangue periférico e características de LCR (durante o surto) dos pacientes MOG-IgG, NMOSD AQP4-IgG negativo e positivo. Esses dados foram obtidos através da disponibilidade do registro em prontuário e registros eletrônicos do HCFMUSP.

4.7.2 Dados de imagem (IRM)

As imagens de IRM de encéfalo, órbita e medula dos pacientes MOG-IgG, NMOSD AQP4-IgG positivo e NMOSD AQP4-IgG negativo foram avaliadas pela

pesquisadora e por neuroradiologista cego para as informações clínicas e sorológicas, conforme carta de anuência do Instituto de Radiologia do HCFMUSP (Anexo I). As imagens avaliadas foram aquelas disponíveis nos sistemas eletrônicos do HCFMUSP, mas também imagens externas, quando cedidas pelos pacientes. As variantes radiológicas estudadas estão descritas no Anexo J (Kim et al., 2015; Filippi et al., 2016).

Na ressonância de órbita para fins de análise, o nervo óptico foi dividido em seis segmentos: 1- retrobulbar; 2- intra orbitário; 3- canalicular; 4- pré quiasmático; 5- quiasmático; 6- trato óptico.

4.8 Análise Estatística

As características quantitativas foram descritas com uso de medidas-resumo (mediana e intervalo interquartil-IIQ) e comparadas entre os grupos com uso de testes Mann-Whitney (Kirkwood e Sterne, 2006). As características qualitativas dos pacientes foram descritas segundo recorrência com uso de frequências absolutas e relativas. A existência de associação foi verificada com uso de testes qui-quadrado, testes exatos de Fisher ou testes da razão de verossimilhanças (Kirkwood e Sterne, 2006).

Foram estimadas razões de chances (RC) de cada variável de interesse para a recorrência de surtos com os respectivos intervalos com 95% de confiança com uso de regressão logística simples (Hosmer e Lemeshow 2000). Para análise de correlação, foi utilizado o coeficiente de correlação de

Spearman. O teste de ANOVA e Kruskal-Wallis foram utilizados para comparar os grupos de pacientes (MOG-IgG, AQP4-IgG positivo e AQP4-IgG negativo).

Para realização das análises, foi utilizado o software IBM-SPSS for Windows versão 20.0 e GraphPad Prism versão 7.1. Para tabulação dos dados, utilizou-se o software Microsoft Excel 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4.9 Financiamento

O projeto foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo 2015/23968-6.

5 Resultados

5.1 Características demográficas dos pacientes MOG-IgG positivo

Foram inclusos 31 indivíduos MOG-IgG, sendo 17 (54,8%) do gênero feminino e 14 (45,1%) do gênero masculino, obtendo-se uma razão (feminino/masculino) de 1,2:1.

Em relação à raça autodeclarada, observamos que 10/31 (32,3%) eram brancos; 19/31 (61,2%), afro-brasileiros; 1/31 (3,2%), asiático; 1/31 (3,2 %), de origem indígena.

A idade mediana de início da doença foi de 32 anos (IIQ 24; 44).

5.1.1 Grupo monofásico

8/31 indivíduos (25,8%) tiveram curso monofásico. Destes, três (37,5%) eram do gênero feminino e 5 (62,5%), do gênero masculino. A idade mediana de início dos sintomas foi de 28,5 anos (IIQ 24; 32,8).

5.1.2 Grupo recorrente

23/31 indivíduos (74%) tiveram curso recorrente. 14/23 (60,9%) eram do gênero feminino e 9/23 (39,1%) do gênero masculino. Houve predomínio do gênero feminino no grupo recorrente em comparação ao grupo monofásico. A idade mediana do início dos sintomas foi de 34 anos (IIQ 24;45), não diferindo de forma significativa da idade de início dos sintomas dos pacientes com curso monofásico.

5.2 Tempo de seguimento na Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP

O tempo mediano de seguimento no ambulatório de Neuromielite Óptica da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas (HCFMUSP) foi de 65,4 meses (IIQ 38,8; 103,1). Não houve diferença significativa entre o tempo mediano de seguimento dos pacientes monofásicos, 49 meses (IIQ 34,3; 77), e recorrentes, 79,9 meses (IIQ 38,9; 104,1) ($p=0,187$).

5.3 Característica de surtos nos pacientes MOG-IgG positivo

5.3.1 Tempo de duração de doença e tempo para segundo surto

A mediana de tempo desde o primeiro surto foi de 49 meses (IIQ 36; 77) nos pacientes monofásicos e de 126 meses (IIQ 53,8; 207) nos pacientes recorrentes ($p<0,001$).

O tempo mediano para segundo surto foi de 17 meses (IIQ 5; 47). A Figura 7 demonstra a distribuição dos pacientes recorrentes de acordo com o tempo para segundo surto.

Figura 7 - Distribuição de pacientes recorrentes de acordo com tempo para segundo surto

5.3.2 Frequência de surtos e fatores precedentes

3/8 (37,5%) pacientes do grupo monofásico tiveram fatores que precederam os surtos (em dois pacientes, infecção; em uma paciente, 2º trimestre de gestação).

Vacinação (febre amarela) precedendo surto ocorreu em 1/23 (4,3%) dos pacientes recorrentes.

A mediana de surtos ao longo do tempo de doença foi de 2 (IIQ 1;4), entre os 31 pacientes MOG-IgG. A mediana de surtos dos pacientes recorrentes foi de 4 (IIQ 2;5,5).

A taxa anualizada de surto (TAS) mediana dos pacientes recorrentes foi de 0,38 (IIQ 0,26; 0,66). O tempo mediano entre surtos foi de 13,2 meses (IIQ 6,1; 31,4), Figura 8.

Figura 8 - Box-plot esboçando tempo entre surtos dos pacientes recorrentes

5.3.3 Apresentação clínica de surtos

A descrição de dados gerais e demográficos dos 31 pacientes MOG-IgG está representada na Tabela 1. As formas de apresentação clínica de surtos durante o tempo de doença estão descritas na Tabela 2.

19/31 (61,2%) dos pacientes tiveram NO. No grupo recorrente, a mediana de surtos de NO foi de 2 (IIQ 1;3). Não houve diferença significativa na ocorrência de NO entre pacientes monofásicos e recorrentes.

14/31 pacientes (45,2%) apresentaram neurite óptica recorrente (NOR). 11/31 (35,4%) pacientes tiveram apenas neurite óptica sem outras apresentações clínicas durante todo o tempo de doença. As características desses pacientes estão descritas na Tabela 3.

A segunda apresentação mais frequente de surtos foi mielite, com 13/31 pacientes (41,9%). Não houve diferença significativa de ocorrência entre pacientes recorrentes e monofásicos (Tabela 1). A mediana de número de surtos de mielite no grupo recorrente foi de 1 (IIQ 0;2). Mielite sem outras apresentações clínicas durante o tempo de doença ocorreu em 3/13 (23%) dos pacientes.

Surtos de neurite óptica associado à mielite curta ou MTLE ocorreram em 5/31 (16,1%) pacientes. 2/31 (6,4%) preencheram critérios diagnósticos para NMOSD AQP4-IgG negativo (Wingerchuk et al., 2015).

Surto de MTLE associada à síndrome de tronco ocorreu em 2/31 (6,4%) pacientes.

Em quatro de oito pacientes (50%) do grupo monofásico, houve NO isolada. Em 2/8 (25%), mielite concomitante à neurite. Mielite isolada foi infrequente nesse grupo, com apenas um caso (12,5%). As formas de apresentações de surtos nos pacientes monofásicos estão ilustradas na Figura 9.

Os surtos ocorridos nos 31 pacientes MOG-IgG positivo estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes MOG-IgG. positivo

Pacientes	Surto inicial	Gênero	Idade de início	1º Título MOG-IgG	Surtos (n)	Tratamento
1	NOB	M	34	1:8192	3	AZA
2	NOB	F	9	1:256	7	MTX
3	NO	M	45	1:2048	4	MMF
4	NOB	F	46	1:4096	4	MTX
5	NO	F	15	1:256	3	MTX
6	MTLE	M	30	1:256	2	MTX
7	NO+ MTLE	F	10	1:512	6	AZA
8	NOB	F	8	1:1024	8	AZA
9	NO	M	48	1:4096	7	AZA
10	Sd tronco	M	33	1:512	5	AZA
11	NO	F	39	1:2048	6	AZA
12	Sd tronco	F	52	1:8192	3	AZA
13	NO	F	39	1:8192	4	AZA
14	NO	M	34	1:4096	4	RTX
15	NO	F	32	1:16384	4	AZA
16	MTLE	F	27	1:8192	2	AZA
17	NOB	M	50	1:2024	2	AZA
18	MTLE	M	50	1:256	2	AZA
19	NOB	M	40	1:16384	2	AZA
20	NO	F	46	1:512	2	AZA
21	NO	F	44	1:8192	2	AZA
22	NO	F	21	1:2048	2	-
23	NO	F	27	1:32768	9	-
24	Sd tronco +MTLE	M	45	1:4096	1	-
25	NOB	M	24	1:4096	1	-
26	NOB	M	33	1:8192	1	-
27	NOB+ MIELITE	F	32	1:1024	1	-
28	MTLE	M	29	1:4096	1	-
29	NOB	F	21	1:16384	1	-
30	NO+ MIELITE	F	24	1:256	1	-
31	NOB	M	28	1:4096	1	-

Legenda: NO= Neurite óptica; NOB=Neurite óptica bilateral; MTLE= Mielite transversa longitudinalmente extensa; Sd tronco= Síndrome de tronco; TAS= Taxa anualizada de surto; AZA= Azatioprina; MTX= Metotrexato; MMF= Micofenolato de mofetila; RTX=Rituximabe

Tabela 2 - Distribuição de apresentação de surtos nos pacientes MOG-IgG

Distribuição de apresentação clínica de surtos^a	Monofásico (N = 8)	Recorrente (N = 23)	Total	p
Neurite óptica, n (%)				0,634*
Não	4 (50)	8 (34,8)	12	
Sim	4 (50)	15 (65,2)	19	
Mielite, n (%)				0,095*
Não	7 (87,5)	11 (47,8)	18	
Sim	1 (12,5)	12 (52,2)	13	
Encéfalo, n (%)				>0,999*
Não	8 (100)	22 (95,7)	30	
Sim	0 (0)	1 (4,3)	1	
Neurite óptica e mielite, n (%)				0,583*
Não	6 (75)	20 (87)	26	
Sim	2 (25)	3 (13)	5	
Síndrome de tronco, n (%)				0,550*
Não	8 (100)	19 (82,6)	27	
Sim	0 (0)	4 (17,4)	4	
Síndrome de tronco e mielite, n (%)				0,258*
Não	7 (87,5)	22 (95,7)	29	
Sim	1 (12,5)	1 (4,3)	2	
Neurite óptica e surto encefálico, n (%)				>0,999*
Não	8 (100)	22 (95,7)	30	
Sim	0 (0)	1 (4,3)	1	

Legenda:

^a Mais de uma forma de surto pode ocorrer em um mesmo paciente

* Teste de Fisher # Teste de razão de verossimilhança

Figura 9 – Forma de apresentação clínica de surtos nos pacientes monofásicos (n=8)

Tabela 3 - Neurite óptica como única forma de apresentação clínica

Pacientes* (n=11)	Apresentação	Curso clínico	NO (n)	AV desfecho (logMAR)
5	NOR	Recorrente	3	0/0
9	NOR	Recorrente	7	0,1/0
11	NOR	Recorrente	6	0,1/0,3
13	NOR	Recorrente	4	0/0,5
15	NOR	Recorrente	4	0/0,3
19	NOR	Recorrente	2	0/0
21	NOR	Recorrente	2	1/0,1
25	NOB	Monofásico	1	0/0,2
26	NOB	Monofásico	1	0/0
30	NOB	Monofásico	1	0/0,1
31	NOB	Monofásico	1	0/0

Legenda: NO=Neurite óptica; AV= Acuidade visual; NOR= Neurite óptica recorrente; NOB= Neurite óptica bilateral; logMAR= Logaritmo do ângulo mínimo de resolução.*Pacientes numerados conforme sequência de Tabela 1

Tabela 4 – Distribuição de surtos nos pacientes MOG-IgG

Surtos totais nos pacientes MOG-IgG (n=101)			
NO n, %	59(58,4)	NOB	13 (22)
Mielite, n %	26(25,7)	MTLE	14 (53,8)
NO + Mielite, n %	6(5,9)		
Sd de tronco, n %	6(5,9)		
Sd de tronco + Mielite, n %	2(1,9)		
Surto encefálico + NO, n %	1(0,9)		
Surto encefálico	1 (0,9)		
Total, n %	101(100)		

Legenda: NO=Neurite óptica; NOB= Neurite óptica bilateral; MTLE= Mielite transversa longitudinalmente extensa; Sd de tronco= síndrome de tronco

Pacientes com neurite óptica recorrente (NOR) possuíram número significativamente superior de surtos gerais, quando comparados aos demais pacientes do grupo recorrente (Tabela 5).

Não houve diferença na taxa anualizada de surtos entre pacientes com NOR e demais pacientes do grupo recorrente (Tabela 5).

Tabela 5 - Taxa Anualizada de Surtos (TAS) e número de surtos nos subgrupos de pacientes recorrentes

	Pacientes recorrentes		p
	NOR	Outros ^a	
TAS, mediana (IIQ)	0,35 (0,25; 0,52)	0,58 (0,25; 0,71)	0,439
Surtos, mediana (IIQ)	4 (3,5; 6,5)	2 (2; 3)	0,007*
	Mielite recorrente	Outros ^a	
TAS, mediana (IIQ)	0,39 (0,28; 0,60)	0,35 (0,24; 0,73)	0,769
Surtos, mediana (IIQ)	5 (2; 8)	3,5 (2; 4)	0,452

Legenda: TAS= Taxa anualizada de surtos; NOR= Neurite óptica recorrente; IIQ= Intervalo interquartil.

. ^aoutras formas de apresentação clínica nas recorrências

*Teste de Mann-Whitney

5.3.4 Fatores associados à recorrência de surtos

A cada novo episódio de neurite óptica, a chance de recorrência de qualquer novo surto aumentou, RC= 3,66 (IC 95% 1,13-11,85) p= 0,007. Mielite não determinou maior frequência de surtos (Tabela 5).

Pacientes com NO no primeiro surto possuíram probabilidade de 75% de ter NO no segundo surto. O mesmo ocorreu para mielite, com probabilidade de 80% de mielite como forma de apresentação no surto seguinte (Tabela 6).

Tabela 6 - Probabilidade de forma de apresentação de segundo surto, de acordo com primeiro surto

		Surto observado		Surto esperado		Total	p
Primeiro Surto	Segundo surto		Segundo surto				
	NO	Mielite	NO	Mielite			
	n (%)	n (%)	Prob.	Prob.			
NO	12 (75)	4 (25)	75,0	25,0	16	0,014*	
Mielite	0 (0)	4 (100)	20,0	80,0	4		
Total	12 (60)	8 (40)			20		

Legenda: NO= Neurite óptica; Prob= Probabilidade. *regressão logística

5.4 Surto de Neurite óptica

5.4.1 Características clínicas de surto de NO

Surto de NO isolado ou concomitante à outra apresentação clínica ocorreu em 25/31 pacientes (80,6%).

A Tabela 7 descreve as características do surto de NO nos grupos monofásico e recorrente. Em 16 de 25 pacientes (64%), houve ocorrência de NO grave com acuidade visual (AV) no nadir: sem percepção luminosa (SPL), percepção de movimento (PM) ou conta dedos (CD). Neurite óptica bilateral ocorreu em 15 de 25 dos pacientes com NO (60%). Não houve diferença significativa entre os grupos de pacientes monofásicos e recorrentes em relação à presença de neurite óptica bilateral e neurite óptica grave (SPL, PM, CD).

Tabela 7 - Características de surtos de NO em pacientes MOG-IgG positivo

	Monofásico	Recorrente	p
NOB			0,341*
Não	1 (16,7)	9 (39,1)	
Sim	5 (83,3)	10 (43,4)	
SPL/PM/CD			>0.999*
Não	3 (50)	6 (31,6)	
Sim	3 (50)	13 (68,4)	

Legenda:NO= Neurite óptica; NOB= Neurite óptica bilateral; SPL= Sem percepção luminosa; PM= Percepção de movimento; CD= Conta dedos. *Teste de Fisher

5.4.2 Desfechos de AV em pacientes com NO

Dos 25 pacientes descritos com NO, 2/25 (8%) apresentaram no desfecho logMAR=2, 8/25 (32%) AV normal logMAR=0 e 15/25 (60%) logMAR <1.

Dos 16 pacientes descritos com SPL, PM, CD (Tabela 7), 10/16 (62,5%) tiveram recuperação visual parcial, com AV na última visita melhor ou igual a 20/100 (logMAR 0,7). 4/16 pacientes (25%) tiveram recuperação total e 2/16 pacientes (12,5%) permanecerem SPL sequelar unilateral.

A Figura 10 ilustra a evolução de AV no nadir e no desfecho clínico dos pacientes com NO.

Legenda: Logmar=Logaritmo do ângulo mínimo de resolução

Figura 10 - Acuidade visual (AV) do pior olho (logMAR) em pacientes com NO na fase aguda e no desfecho

A mediana de AV no pior olho foi de 0,1 (IIQ 0; 0,45) logMAR na última consulta clínica.

Avaliando o grupo de pacientes com neurite óptica, não houve correlação direta entre o número de surtos de neurite óptica e desfecho de AV (Tabela 8). Quando utilizado teste de correlação de Spearman, foi obtido $\rho = 0,166$ $p = 0,448$.

Tabela 8 - Correlação entre número de NO e AV final

Pacientes n=25			p
AV pior olho (logMAR), mediana (IIQ)	NOR	NO única	
	0,3 (0,075; 0,625)	0,1 (0; 0,3)	0,201*

Legenda:NO= Neurite óptica; AV= Acuidade visual; NOR= Neurite óptica;logMAR=Logaritmo do ângulo mínimo de resolução; IIQ= Intervalo interquartil.

Recorrente

*Teste de Mann-Whitney

Na escala de função visual ordinal, observou-se predominância de pior acuidade visual no grupo de pacientes com mais de um episódio de NO (Figuras 11 e 12).

Figura 11 - Escala ordinal de acuidade visual (grau 0-7) no desfecho em pacientes com surto único de NO (n=11)

Figura 12 - Escala ordinal de acuidade visual (grau 0-7) no desfecho em pacientes com neurite óptica recorrente (n= 14)

5.5 Surto de Mielite

5.5.1 Características clínicas de surto de mielite

A segunda apresentação mais frequente de surtos foi mielite, com 13/31 pacientes (41,9%). Mielite transversa foi observada em 7/13 (53,8%) pacientes. Mielite incompleta, em 6/13 (46,2%).

Espasmos tônicos dolorosos ocorreram em todos os pacientes com mielite transversa e não foram observados nos pacientes com mielite incompleta.

Tetraparesia esteve presente em 5/13 (38,5%) pacientes com mielite. Paraparesia, em 4/13 (30,7%); monoparesia, 1/13 (7,7%); hemiparesia, 1/13 (7,7%); alteração de sensibilidade isolada, em 2/13 (15,4%). Paresia grave BMRC ≤ 2 ocorreu em 8/13 (61,5%) dos pacientes.

5.6 Desfecho de grau de incapacidade

O EDSS mediano dos 31 pacientes MOG-IgG foi de 2 (IIQ 1;3). Na análise dos subgrupos, conforme ilustrado na Tabela 9, o EDSS do grupo recorrente foi significativamente superior ao EDSS do grupo monofásico.

Em relação ao EDSS comparativo no nadir do primeiro surto e na última consulta clínica, em ambos os grupos (monofásico e recorrente), houve melhora significativa de EDSS (Tabela 10).

Nos pacientes recorrentes sem remissão clínica não houve aumento significativo de EDSS quando comparados aos pacientes com remissão clínica no período de seguimento $p = 0,566$ (Tabela 11).

Não houve progressão de EDSS no grupo monofásico, após a apresentação clínica inicial.

Tabela 9 – Avaliação de EDSS nos pacientes, na última consulta clínica

	Monofásico	Recorrente	p
EDSS, mediana (IIQ)	1 (0;1)	2 (1; 3,5)	0,013*

Legenda: EDSS=Escala expandida do estado de incapacidade funcional;IIQ= Intervalo interquartil.

*Teste de Mann-Whitney

Tabela 10 - EDSS comparativo nos subgrupos de pacientes no nadir do primeiro surto e no desfecho

Pacientes	EDSS mediana		p
	Primeiro surto	Última visita	
Monofásicos	4 (4; 8)	1 (0; 2)	0,016*
Recorrentes	3 (2; 8)	2 (0; 8)	0,001*
Total	4 (2; 8)	2 (0; 8)	<0,001*

Legenda: EDSS=Escala expandida do estado de incapacidade funcional; Min;max=valor mínimo; valor máximo.

*Teste de Wilcoxon pareado

Tabela 11 - Comparação de variabilidade de EDSS nos pacientes recorrentes com e sem remissão clínica

Pacientes recorrentes	Sem remissão clínica	Remissão clínica	p
Dp EDSS, mediana (IIQ)	0 (0; 0,558)	0 (0;0,5)	0,566*

Legenda: EDSS=Escala expandida do estado de incapacidade funcional; Dp= Desvio padrão; IIQ= Intervalo interquartil.

*Teste de Mann-Whitney

5.7 Tratamento imunossupressor nos pacientes MOG-IgG positivo

5.7.1 Tratamentos agudos de surtos

Nos pacientes do grupo monofásico, 3/8 (37,5%) dos pacientes foram submetidos ao tratamento com metilprednisolona venosa (MPIV) e plasmafere; 5/8 (62,5%) receberam apenas MPIV.

Nos pacientes do grupo recorrente, de um total de 93 surtos, em 65/93 (69,9%) houve uso de MPIV; em 5/93 (5,4%), MPIV e plasmaferese. Em 18/93 (19,4%), uso de corticoide oral; em 5/93 (5,4%), tratamento desconhecido.

5.7.2 Tratamento imunossupressor profilático

Dos pacientes recorrentes, 21/23 (91,3%) permaneceram em tratamento imunossupressor (Figura 13). O tempo mediano de tratamento com imunossupressor foi de 46 meses (IIQ 29,5;82). 2/23 pacientes (8,7%) recusaram tratamento, devido a planejamento de gestação.

A Tabela 12 e Figura 13 mostram que o número de surtos após o primeiro tratamento imunossupressor profilático (poupador de corticoide) foi significativamente menor que o número de surtos antes do tratamento. Dois pacientes tiveram falha terapêutica e a terapia imunossupressora foi substituída. As características individualizadas do tratamento desses pacientes estão representadas na Tabela 13.

Durante os dois anos de seguimento, 10/23 (43,5%) dos pacientes do grupo recorrente estiveram em remissão clínica.

20/23 (86,9%) pacientes recorrentes utilizaram corticoide oral na faixa de dose de 35-55 mg/dia por mais de seis meses, sendo essa a faixa de tempo de uso e dose predominante. Não houve correlação direta entre uso de corticoide oral e redução de taxa de surtos $p=0,873$ $\rho=-0,036$.

A Figura 15 sintetiza os pacientes de acordo com o status de tratamento imunossupressor.

Tabela 12 - Comparação de número de surtos antes e após tratamento imunossupressor profilático

Status de tratamento	Surtos, mediana (IIQ)	p
Pré- imunossupressor	2,5 (2; 4)	<0,001*
Após- imunossupressor	1 (0; 1,3)	

Legenda: IIQ= Intervalo interquartil

*Teste pareado de Wilcoxon

Figura 13 - Distribuição de surtos dos pacientes recorrentes, antes e após tratamento imunossupressor profilático ◆ surto ▲ final de seguimento

A droga de eleição de primeira linha foi azatioprina (AZA), de acordo com protocolo do ambulatório de Neuromielite Óptica (anexo 7), sendo utilizada em 15/23 (65,2%) pacientes. Metotrexato (MTX) foi utilizado em quatro pacientes (17,4%): em três deles, devido a efeito colateral com azatioprina, e, em outro caso, em decorrência do tempo prolongado de uso de azatioprina. Optou-se pela substituição do medicamento, apesar do sucesso terapêutico. Rituximabe (RTX)

foi utilizado em um paciente (4,3%), devido a falha terapêutica com metotrexato, dependência de doses altas de corticoide e efeito colateral com azatioprina. Micofenolato de mofetila (MMF) foi utilizado em um paciente (4,3%), por conta da falha terapêutica com azatioprina. A Tabela 14 e a Figura 14 resumem o manejo terapêutico instituído nos pacientes MOG-IgG positivo.

Tabela 13 - Pacientes com falha terapêutica e tratamento imunossupressor

Paciente	1º Tratamento imunossupressor / Duração (m)	2º Tratamento imunossupressor / Duração (m)	Surtos após substituição terapêutica(n)
3	AZA 43 m	MMF 4 m	0
14	AZA*/MTX (2m/ 11 m)	RTX 17 m	0

Legenda: AZA= Azatioprina; MMF= Micofenolato de mofetila; MTX= Metotrexato; RTX=Rituximabe. *substituição medicamento por efeito colateral

Tabela 14 – Terapias utilizadas nos pacientes MOG-IgG recorrentes

Tratamento atual, n (%)	
Não	2 (8,6)
AZA	15 (65,2)
MTX	4 (17,4)
RTX	1 (4,3)
MMF	1 (4,3)

Legenda: AZA= Azatioprina; MTX= Metotrexato; RTX= Rituximabe; MMF= Micofenolato de mofetila

Legenda: AZA= Azatioprina; MMF= Micofenolato de mofetila; MTX= Metotrexato; RTX= Rituximabe

Figura 14 – Distribuição de pacientes de acordo com status de tratamento imunossupressor

5.8 Análise longitudinal de sorologia de MOG-IgG

Na análise longitudinal de títulos de MOG-IgG, o intervalo mediano entre o primeiro surto e a primeira coleta de MOG-IgG foi de 24 meses (IIQ 2;121). Todas as amostras foram positivas para MOG-IgG na primeira análise, exceto uma, que se tornou positiva na análise subsequente.

O número mediano de amostras de sorologia nos pacientes monofásicos foi de 3,5 (IIQ 3;3); nos pacientes recorrentes, foi de 4 (IIQ 4;4), sem diferença significativa.

O tempo mediano entre a primeira e a segunda coleta foi de 473 dias (IIQ 299;965); entre a segunda e a terceira, 376 dias (IIQ 202;779); entre a terceira e a quarta, 282 dias (IIQ 180;386); entre a quarta e a quinta coleta, 196 dias (IIQ 182;287).

Não houve positividade para AQP4-IgG durante toda a avaliação longitudinal dos 31 pacientes MOG-IgG positivo.

Nos pacientes monofásicos, todas as amostras se negativaram em um tempo mediano de 25 meses (24;24) após a primeira amostra positiva (Apêndice).

Nos pacientes recorrentes, um total de 90 amostras foram coletadas e observou-se uma porcentagem de amostras positivas, significativamente maior quando comparados aos pacientes monofásicos (Tabela 15).

Nos pacientes recorrentes, a mediana de títulos foi de 1:2986. Nos pacientes monofásicos, a mediana de títulos positivos foi de 1:4096. Não houve diferença significativa.

Tabela 15 – Taxa de positividade de MOG-IgG nos pacientes monofásicos e recorrentes

Variável	Grupo		Total	p
	Monofásico (N = 8)	Recorrente (N = 23)		
Títulos positivos totais (%), mediana (IIQ)	33,3 (25; 45,8)	60 (40; 75)	50 (33,3; 75)	0,013*

Legenda: IIQ=Intervalo interquartil.

*Teste Mann-Whitney

Tabela 16 - Remissão clínica e positividade de MOG-IgG

Variável	Remissão clínica		p
	Não (N = 13)	Sim (N = 18)	
Amostra positiva nos últimos dois anos, n (%)	10 (76,9)	4 (22,2)	0,003*
Títulos positivos totais (%), mediana (IIQ)	75 (55; 100)	40 (25; 52,5)	0,006**
Títulos médios, mediana (IIQ)	9557,3 (2517,3; 23022,7)	1536 (448; 5120)	0,020**

Legenda: IIQ=Intervalo interquartil. * Teste qui quadrado; **Teste Mann-Whitney

Tabela 17 - Positividade de MOG-IgG e imunossupressor

Variável	Imunossupressor		p
	Antes	Após	
Títulos positivos (%), mediana (IIQ)	100 (100; 100)	50 (33,3; 100)	0,003*

Legenda: IIQ=Intervalo interquartil.

*Teste Wilcoxon pareado

Nos pacientes que apresentaram surtos nos dois anos de seguimento (sem remissão clínica), houve maior proporção de amostras positivas de MOG-IgG, tanto nos últimos dois anos de seguimento ($p=0,003$), como na avaliação das amostras totais ($p=0,006$) (Tabela 16).

O título mediano de MOG-IgG dos pacientes sem remissão clínica foi significativamente maior do que o título mediano dos pacientes em remissão clínica (Tabela 16 e Figura 15).

Imunossupressor reduziu de forma significativa a porcentagem de amostras positivas para MOG-IgG $p=0,003$ (Tabela 17). Corticoide oral não esteve correlacionado de forma direta com o número de amostras negativas $\rho=0,052$ ($p=0,781$).

Não houve correlação direta significativa entre número de neurites ópticas e porcentagem de positividade para MOG-IgG $p=0,074$, $\rho=0,326$. Entretanto, houve correlação positiva entre número de surtos de neurite óptica e níveis de títulos de MOG-IgG (Figura 16).

Legenda: *Teste de Mann Whitney

Figura 15 – Distribuição de títulos de MOG-IgG e atividade de doença

Legenda: *correlação de Spearman

Figura 16 – Correlação entre número de NO e título de MOG-IgG

5.9 Análise de dados retrospectivos-pacientes MOG-IgG

5.9.1 Autoanticorpos concomitantes

Autoanticorpos estiveram presentes em 5/31 (16,1%) dos pacientes. 2/31 (6,4%) pacientes apresentaram positividade para anticorpo antinuclear (ANA); 2/31 (6,4%) pacientes, para anticorpo anti-tireoglobulina; 1/31 (3,2%), para anti-DNA. Fator reumatoide (FR) e anticorpos associados à síndrome de Sjogren (anti-SSA e anti-SSB) não foram encontrados.

5.9.2 Características do LCR

O número mediano de células encontrado no LCR foi de 10,5 células/ mm³ (IIQ 3; 33,8). Houve predomínio linfomonocitário em todos os pacientes da amostra. Em 6/31 (19,3%) paciente, a celularidade foi maior que 100 cels/ mm³. Não houve diferença significativa quando o grupo monofásico foi comparado ao grupo recorrente. Presença de polimorfonucleares maior ou igual a 10% ocorreu em 5/31 (16%) pacientes. Em 7/31 (22,5%), o LCR foi normal. O nível mediano de proteína foi de 29 mg/dl (IIQ 36; 77,9). A presença de BOC foi avaliada em 10/31 pacientes (32%). Destes, 9 (90%) foram negativos. A Tabela 18 ilustra os achados de LCR colhidos pré-tratamento de surto em pacientes do grupo monofásico e recorrente.

Tabela 18 - LCR em pacientes MOG-IgG

Características LCR	Monofásico (N = 8)	Recorrente (N = 23)	p
Cels/mm³, mediana (IIQ)	14 (10; 142,3)	7,5 (2,8; 30)	0,298*
Neutrófilos, mediana (IIQ)	1 (0; 5,3)	0 (0; 2,5)	0,615*
Eosinófilos, mediana (IIQ)	0,5 (0; 1)	0 (0; 0)	0,136*
Proteína, mediana (IIQ)	29 (23; 37)	32 (27; 51,3)	0,170*
Bandas Oligoclonais^a	0	1	0,201#

Legenda: LCR= Líquido cefalorraquidiano; Cels/ mm³= Celularidade/mm³; BOC= Bandas oligoclonais; IIQ= Intervalo interquartil. *Teste de Mann-Whitney; # Teste qui-quadrado

^a avaliado em 10 pacientes

5.9.3 Análises de IRM – Neurite óptica

Dos 25 pacientes com episódios de neurite óptica, em 15 (60%) houve imagem compatível com neurite óptica. Em dois (8%), a imagem foi normal; em 8 (32%), a imagem estava indisponível para análise.

Dos 15 pacientes (21 olhos acometidos) com neurite óptica em imagem, nove pacientes (60%) tiveram neurite óptica unilateral em imagem e seis (40%) neurite óptica bilateral. Em nove (60%), foi observado realce nas sequências com gadolínio.

Em relação ao número de segmentos afetados do nervo óptico, observou-se em nove pacientes (13/21 olhos) (62%) três ou mais segmentos acometidos.

O segmento mais afetado foi o canalicular, em 17 olhos (80,9%), segmento intraorbitário em 15 olhos (71,4%) e retrobulbar, em 14 olhos (66,6%). Acometimento pré-quiasmal ocorreu em 4 olhos (19%); quiasmal, em dois pacientes (13,3%); trato óptico, em um paciente (6,6%). A Figura 17 ilustra a distribuição das lesões nos diferentes segmentos do nervo óptico.

Legenda: 21 olhos= número de nervos ópticos acometidos. Adaptado de Akaishi et al., 2016a

Figura 17 - Distribuição de lesões nos segmentos do nervo óptico

Não houve correlação significativa entre o número de segmentos do nervo óptico acometidos e o desfecho de acuidade visual $p=0,695$ (Figura 18).

Legenda: NO=Neurite óptica; AV= Acuidade visual; logMAR= Logaritmo do ângulo mínimo de resolução.* correlação de Spearman

Figura 18 - Desfecho de AV e número de segmentos do nervo óptico acometidos durante surto de NO

5.9.4 Análises de IRM - Mielite

Dos 13 pacientes relatados com surtos de mielite sem outras apresentações concomitantes, 9/13 (69,2%) apresentaram lesões medulares em IRM e 4/13 (30,7%) apresentaram IRM normal.

Em 7/13 (53,8%), houve MTLE com três ou mais segmentos afetados e em 2/13 (15,3%), mielite curta.

Lesões centro-medulares ocorreram em 4/7 (57,1%) pacientes. Não houve *Bright spotty* nas sequências ponderadas em T2. Os dados de IRM medular estão sintetizados na Tabela 19.

Tabela 19 - Achados de IRM de medula em pacientes MOG-IgG

MTLE, n (%)	7/13 (53,8)
MTLE aguda, n (%)	5/7 (71,4)
MTLE crônica, n(%)	4/7 (57,1)
Mielite curta, n(%)	2/13 (15,3)
Segmentos acometidos n (%)	Cervical 2/13 (15,4)
	Toracico 4/13 (30,8)
	Cervico-toraco-lombar 2/13 (15,4)
	Tora-colombar 2/13 (15,4)
	IRM normal 4/13 (30,7)

Legenda: MTLE = Mielite transversa longitudinalmente extensa; IRM=Imagem de ressonância magnética.

5.9.5 Análises de IRM- Encéfalo

29/31 (93,5%) pacientes tiveram imagem de encéfalo disponível para análise. 9/29 (31%) pacientes apresentaram lesões encefálicas. Em 3/9 (33,3%) pacientes, as lesões eram infra e supratentoriais. Em 6/9 (66,6%) pacientes, as lesões eram supratentoriais apenas.

Lesões encefálicas ocorreram em 7/22 (31,8%) dos pacientes recorrentes e em 2/7 (28,5%) dos pacientes monofásicos. Não houve diferença significativa entre a presença de lesões encefálicas em pacientes com curso monofásico e recorrente.

Lesões EM-símile ocorreram em quatro pacientes (13,7%). Entretanto, critérios de disseminação temporal e espacial não foram satisfeitos por IRM.

A Tabela 20 resume os achados de lesões encefálicas dos pacientes MOG-IgG.

Tabela 20 - Achados de IRM de encéfalo em pacientes MOG-IgG

Tipo de lesão em IRM	Pacientes monofásicos n (7)	Pacientes recorrentes n (22)	
Lesão ≥ 2 cm , n (%)	2 (6,9)	2 (6,9)	4 (13,8)
Subcortical, n (%)	1 (3,4)	3 (10,3)	4 (13,8)
Tratocorticoespinal, n(%)	1 (3,4)	0 (0)	1 (3,4)
Corpo caloso, n (%)	0 (0)	1 (3,4)	1 (3,4)
Periependimária, n (%)	1 (3,4)	(6,9)	3 (10,3)
Quarto ventrículo, n (%)	1 (3,4)	3 (10,3)	4(13,8)
Área postrema, n (%)	0 (0)	1 (3,4)	1 (3,4)
Tronco, n(%)	1 (3,4)	4 (13,8)	5 (17,2)

Legenda: IRM= Imagem de ressonância magnética.

5.9.6 Comparação de achados clínico- laboratoriais entre pacientes MOG-IgG, NMOSD AQP4-IgG positivo e NMOSD AQP4-IgG negativo

A Tabela 21 apresenta os dados comparativos entre os três grupos de paciente (MOG-IgG, NMOSD AQP4-IgG negativo e NMOSD AQP4-IgG positivo). Gênero, idade e tempo de doença foram semelhantes entre os três grupos (variáveis pareadas).

Houve predomínio de surtos de NO no grupo de pacientes MOG-IgG, quando comparado aos demais grupos ($p=0,004$). O número total de surtos não diferiu de forma significativa entre os três grupos.

Tabela 21- Comparação de dados clínicos e paraclínicos entre pacientes MOG-IgG, NMOSD AQP4-IgG positivo e AQP4-IgG negativo

	Grupo			Total (N = 86)	p
	MOG-IgG (N = 31)	AQP4-IgG positivo (N = 31)	AQP4-IgG negativo (N = 24)		
Recorrência, n (%)					0,223#
Monofásico	8 (25,8)	6 (19,4)	2 (8,3)	16 (18,6)	
Recorrente	23 (74,2)	25 (80,6)	22 (91,7)	70 (81,4)	
Sexo					0,275
Feminino	17 (54,8)	18 (58,1)	18 (75)	53 (61,6)	
Masculino	14 (45,2)	13 (41,9)	6 (25)	33 (38,4)	
Náusea/Vômito					0,161#
Não	29 (93,5)	24 (77,4)	17 (81)	70 (84,3)	
Sim	2 (6,5)	7 (22,6)	4 (19)	13 (15,7)	
Presença de autoanticorpos					0,055#
Não	29 (93,5)	19 (73,1)	13 (72,2)	61 (81,3)	
Sim	5 (16,1)	7 (26,9)	5 (27,8)	14 (18,7)	
Área postrema					0,896#
Não	29 (93,5)	28 (90,3)	22 (91,7)	79 (91,9)	
Sim	2 (6,5)	3 (9,7)	2 (8,3)	7 (8,1)	
Idade diagnóstico (anos)					0,523**
mediana (mín.; máx.)	32 (8; 52)	35 (8; 61)	31 (16; 60)	32 (8; 61)	
Idade atual (anos)					0,366**
mediana (mín.; máx.)	40 (24; 62)	44 (23; 66)	37,5 (24; 63)	40 (23; 66)	
Tempo de doença (anos)					0,950£
mediana (mín.; máx.)	8 (2; 24)	8 (0; 32)	9 (0; 44)	8 (0; 44)	
Número de surtos					0,431£
mediana (mín.; máx.)	2 (1; 9)	3 (1; 12)	4 (1; 7)	3 (1; 12)	
Células LCR					0,183£
mediana (mín.; máx.)	10,5 (1; 315)	5 (0; 410)	5 (1; 250)	6 (0; 410)	
Neutrófilos (%)					0,022£
mediana (mín.; máx.)	1 (0; 38)	0 (0; 15)	0 (0; 40)	0 (0; 40)	
Proteínas (%)					0,666£
mediana (mín.; máx.)	31,5 (17; 187)	37,5 (18; 184)	35 (9; 112)	33 (9; 187)	
BOC, n (%)					0,922#
Não	9 (90)	7 (87,5)	5 (83,3)	20 (87,0)	
Sim	1 (10)	1 (12,5)	1 (16,7)	3 (13,0)	
Tipo de surto*					0,004#
NO	59 (58,4)	34 (33,7)	25 (27,8)	118 (40,4)	
Medular	26 (25,7)	50 (49,5)	44 (48,9)	119 (40,8)	
Tronco	6 (5,9)	10 (9,9)	9 (10)	26 (8,9)	
Medular+NO	6 (5,9)	2 (2)	4 (4,4)	11 (3,8)	
Medular+Tronco	2 (1,9)	2 (2)	3 (3,3)	8 (2,7)	
Tronco+NO	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (0,3)	
Encéfalo/Diencéfalo	1 (1)	2 (2)	3 (3,3)	6 (2,1)	
Encéfalo+NO	1 (1)	0 (0)	2 (2,2)	3 (1)	

Legenda: LCR= Líquido cefalorraquidiano; Dp= Desvio padrão; BOC= Bandas oligoclonais; NO= Neurite óptica. Teste qui-quadrado; # Teste da razão de verossimilhanças; ** ANOVA; £ Teste Kruskal-Wallis; * Resultado pelo total de surtos

5.9.7 Comparação de dados de IRM entre pacientes MOG-IgG e NMOSD AQP4-IgG positivo e negativo

Houve predomínio significativo de lesão encefálica e de tronco nos grupos NMOSD AQP4-IgG negativo e positivo em comparação ao grupo de pacientes MOG-IgG positivo. Lesão de área postrema foi mais frequente no grupo AQP4-IgG ($p=0,002$) Tabelas 22 e 23.

No grupo AQP4-IgG positivo houve predomínio de MTLE em comparação ao grupo MOG-IgG ($p=0,017$) e ($p=0,004$), (com e sem captação de contraste, respectivamente). Lesão de medula cervical foi mais frequente no grupo AQP4-IgG positivo ($p<0,001$), assim como lesões com *Bright spotty*, ($p=0,001$).

Na NO, lesão quiasmal e pré-quiasmal foi mais frequente em pacientes NMOSD AQP4-IgG negativo e positivo que em pacientes MOG-IgG. Lesão retrobulbar foi mais frequente no grupo MOG-IgG. Não houve diferença no número de segmentos de nervo óptico acometidos entre os grupos.

Tabela 22 - Comparação de dados de IRM entre os pacientes MOG-IgG e NMOSD AQP4-IgG positivo

Variável	Grupo		p
	MOG-IgG	AQP4-IgG	
Area postrema, n (%)			0,002
Não	26 (96,3)	18 (62,1)	
Sim	1 (3,7)	11 (37,9)	
Lesão encefálica, n (%)			<0,001
Não	20 (69)	6 (23,1)	
Sim	9 (31)	20 (76,9)	
NO, n (%)			0,373
Unilateral	9 (60)	8 (44,4)	
Bilateral	6 (40)	10 (55,6)	
Neurite realce, n (%)			0,310
Não	6 (40)	12 (57,1)	
Sim	9 (60)	9 (42,9)	
Nervo óptico, número segmentos			0,155£
média ± Dp	2,53 ± 1,19	3,33 ± 1,37	
Retrobulbar, n (%)			0,009
Não	4 (26,7)	13 (72,2)	
Sim	11 (73,3)	5 (27,8)	
Intra-orbitário, n (%)			0,418*
Não	5 (33,3)	3 (16,7)	
Sim	10 (66,7)	15 (83,3)	
Canalicular, n (%)			>0,999*
Não	4 (26,7)	4 (22,2)	
Sim	11 (73,3)	14 (77,8)	
Pré-quiasmal, n (%)			0,017
Não	12 (80)	7 (38,9)	
Sim	3 (20)	11 (61,1)	
Quiasmal, n (%)			0,005
Não	13 (86,7)	7 (38,9)	
Sim	2 (13,3)	11 (61,1)	
Trato óptico, n (%)			0,046*
Não	14 (93,3)	11 (61,1)	
Sim	1 (6,7)	7 (38,9)	
MTLE com realce, n (%)			0,017
Não	19 (79,2)	11 (45,8)	
Sim	5 (20,8)	13 (54,2)	
MTLE sem realce, n (%)			0,004
Não	20 (83,3)	11 (44)	
Sim	4 (16,7)	14 (56)	
MTLE, n (%)			<0,001
Não	18 (72)	5 (20)	
Sim	7 (28)	20 (80)	
Número de segmentos mielite			0,053£
média ± Dp	5,33 ± 5,09	8,27 ± 4,96	
Lesão medula cervical, n (%)			<0,001
Não	18 (72)	4 (17,4)	
Sim	7 (28)	19 (82,6)	

continua

continua

Variável	Grupo		p
	MOG-IgG	AQP4-IgG	
Lesão medula torácica, n (%)			0,064
Não	13 (61,9)	7 (33,3)	
Sim	8 (38,1)	14 (66,7)	
Lesão cone medular, n (%)			0,355*
Não	17 (81)	16 (94,1)	
Sim	4 (19)	1 (5,9)	
Realce lesão medular, n (%)			0,285
Não	19 (79,2)	15 (65,2)	
Sim	5 (20,8)	8 (34,8)	
Bright spotty, n (%)			<0,001
Não	24 (100)	12 (50)	
Sim	0 (0)	12 (50)	
Lesão diencefálica, n (%)			0,604*
Não	27 (96,4)	24 (92,3)	
Sim	1 (3,6)	2 (7,7)	
Lesão tumefativa, n (%)			0,353*
Não	24 (85,7)	25 (96,2)	
Sim	4 (14,3)	1 (3,8)	
Lesão subcortical, n (%)			0,145
Não	24 (85,7)	18 (69,2)	
Sim	4 (14,3)	8 (30,8)	
Lesão de trato corticoespinal, n (%)			>0,999*
Não	27 (96,4)	26 (100)	
Sim	1 (3,6)	0 (0)	
Lesão longa de corpo caloso, n (%)			0,604*
Não	27 (96,4)	24 (92,3)	
Sim	1 (3,6)	2 (7,7)	
Lesão periependimária, n (%)			0,169*
Não	25 (89,3)	19 (73,1)	
Sim	3 (10,7)	7 (26,9)	
Lesão de quarto ventrículo, n (%)			0,670*
Não	24 (85,7)	24 (92,3)	
Sim	4 (14,3)	2 (7,7)	
Lesão de tronco, n (%)			0,006
Não	23 (82,1)	12 (46,2)	
Sim	5 (17,9)	14 (53,8)	
Lesão de cerebelo, n (%)			0,237*
Não	25 (89,3)	26 (100)	
Sim	3 (10,7)	0 (0)	
Lesão EM-símile, n (%)			>0,999*
Não	24 (85,7)	23 (88,5)	
Sim	4 (14,3)	3 (11,5)	

Legenda: NO=Neurite óptica; MTLE= Mielite transversa longitudinalmente extensa; Dp= Desvio padrão; EM= Esclerose Múltipla; Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; £ Teste Mann-Whitney

Tabela 23 - Comparação de dados de IRM entre os pacientes MOG-IgG e NMOSD AQP4-IgG negativo

Variável	Grupo		p
	MOG-IgG	AQP4-IgG negativo	
Área postrema, n (%)			0,065*
Não	26 (96,3)	13 (76,5)	
Sim	1 (3,7)	4 (23,5)	
Lesão encefálica, n (%)			0,009
Não	20 (69)	5 (29,4)	
Sim	9 (31)	12 (70,6)	
NO, n (%)			0,464
Unilateral	9 (60)	6 (46,2)	
Bilateral	6 (40)	7 (53,8)	
Neurite realce, n (%)			0,705*
Não	6 (40)	4 (30,8)	
Sim	9 (60)	9 (69,2)	
Neurite número de segmentos mediana (mín.; máx.)			0,108£
mediana (mín.; máx.)	3 (1; 5)	3 (1; 6)	
Retrobulbar, n (%)			0,002
Não	4 (26,7)	11 (84,6)	
Sim	11 (73,3)	2 (15,4)	
Intra-orbitário, n (%)			0,396*
Não	5 (33,3)	2 (15,4)	
Sim	10 (66,7)	11 (84,6)	
Canalicular, n (%)			0,333*
Não	4 (26,7)	1 (7,7)	
Sim	11 (73,3)	12 (92,3)	
Pré-quiasmal, n (%)			0,009
Não	12 (80)	4 (30,8)	
Sim	3 (20)	9 (69,2)	
Quiasmal, n (%)			0,042*
Não	13 (86,7)	6 (46,2)	
Sim	2 (13,3)	7 (53,8)	
Trato óptico, n (%)			0,153*
Não	14 (93,3)	9 (69,2)	
Sim	1 (6,7)	4 (30,8)	
MTLE com realce, n (%)			0,482*
Não	19 (79,2)	11 (68,8)	
Sim	5 (20,8)	5 (31,3)	
MTLE sem realce, n (%)			>0,999*
Não	20 (83,3)	14 (87,5)	
Sim	4 (16,7)	2 (12,5)	
MTLE, n (%)			0,300
Não	18 (72)	9 (56,3)	
Sim	7 (28)	7 (43,8)	
Número de segmentos mielite mediana (mín.; máx.)			0,010£
mediana (mín.; máx.)	4 (0; 17)	13,5 (4; 19)	
Lesão medula cervical, n (%)			0,301*
Não	18 (72)	7 (53,8)	
Sim	7 (28)	6 (46,2)	

continua

continua

Variável	Grupo		p
	MOG-IgG	AQP4-IgG negativo	
Lesão medula torácica, n (%)			0,486
Não	13 (61,9)	7 (50)	
Sim	8 (38,1)	7 (50)	
Lesão cone lombar, n (%)			0,685*
Não	17 (81)	10 (71,4)	
Sim	4 (19)	4 (28,6)	
Medula realce, n (%)			>0,999*
Não	19 (79,2)	12 (75)	
Sim	5 (20,8)	4 (25)	
Bright spotty, n (%)			0,064*
Não	24 (100)	14 (82,4)	
Sim	0 (0)	3 (17,6)	
Lesão diencefalica, n (%)			0,060*
Não	27 (96,4)	13 (76,5)	
Sim	1 (3,6)	4 (23,5)	
Lesão tumefativa, n (%)			0,452*
Não	24 (85,7)	13 (76,5)	
Sim	4 (14,3)	4 (23,5)	
Lesão subcortical, n (%)			0,072*
Não	24 (85,7)	10 (58,8)	
Sim	4 (14,3)	7 (41,2)	
Lesão trato corticoespinal, n (%)			0,008*
Não	27 (96,4)	11 (64,7)	
Sim	1 (3,6)	6 (35,3)	
Lesão longa corpo caloso, n (%)			0,144*
Não	27 (96,4)	14 (82,4)	
Sim	1 (3,6)	3 (17,6)	
Lesão periependimária, n (%)			0,399*
Não	25 (89,3)	13 (76,5)	
Sim	3 (10,7)	4 (23,5)	
Lesão quarto ventrículo, n (%)			>0,999*
Não	24 (85,7)	15 (88,2)	
Sim	4 (14,3)	2 (11,8)	
Lesão tronco, n (%)			0,048*
Não	23 (82,1)	9 (52,9)	
Sim	5 (17,9)	8 (47,1)	
Lesão cerebello, n (%)			0,658*
Não	25 (89,3)	14 (82,4)	
Sim	3 (10,7)	3 (17,6)	
Lesão EM-símile, n (%)			>0,999*
Não	24 (85,7)	14 (82,4)	
Sim	4 (14,3)	3 (17,6)	

Legenda: NO=Neurite óptica; MTLE= Mielite transversa longitudinalmente extensa; Dp= Desvio padrão; EM= Esclerose Múltipla; Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; £ Teste Mann-Whitney

6 Discussão

Desde os primeiros relatos de MOG-IgG como um potencial biomarcador patogênico (Adelmann et al. 1995; Brilot et al., 2009; Dale et al., 2014), crescentes evidências tornaram mais robusta esta hipótese. Neste estudo, a prevalência de MOG-IgG encontrada foi de 8,1% entre os pacientes adultos portadores de doença inflamatória desmielinizante idiopática do SNC. Este achado é semelhante aos achados de Kim et al., em 2015b, e Höftberger et al., em 2015, que reportaram, respectivamente, 6,3% e 9,8 % de positividade de MOG-IgG.

A prevalência de MOG-IgG pode aumentar e variar de acordo com as apresentações clínicas incluídas nos diferentes estudos. Observa-se maior prevalência em apresentações clínicas mais específicas. A exemplo, em pacientes com neurite óptica recorrente ou bilateral AQP4-IgG negativa, a prevalência de MOG-IgG é descrita em cerca de 28%-33,3% dos pacientes (Sato et al., 2014a; Kim et al., 2015b; Pandit et al., 2016).

É possível que MOG-IgG medeie uma doença distinta de AQP4-IgG. Sustenta essa hipótese, a inexistência de dupla seropositividade para MOG-IgG e AQP4-IgG neste estudo. Na literatura, dupla positividade é reportada como ausente ou rara em diferentes estudos utilizando ensaio de células humanas (Ramanathan et al., 2016).

Ao se avaliar as características demográficas dos pacientes portadores de MOG-IgG, observou-se 17 (54,8%) de gênero feminino e 14 (45,2%) de

gênero masculino. Esse achado está em consonância com a literatura, que descreve em pacientes MOG-IgG uma proporção de gênero masculino variando entre 47% e 62%. Pacientes MOG-IgG diferem de pacientes com EM e NMOSD AQP4-IgG negativo e positivo, nos quais predomina, de forma importante, o gênero feminino sobre o masculino. Na NMOSD AQP4-IgG positivo, a razão reportada é de 7,2:1 (feminino: masculino); no grupo NMOSD seronegativo, é de 2:1 (feminino: masculino) (Huppke et al., 2010; Höftberger et al., 2015; Kitley et al., 2014b; Sato et al., 2014a; Melamed et al., 2015; van Pelt et al., 2015). Em relação à EM, em um estudo sueco, houve uma média de razão feminino: masculino de 2,62; em um estudo canadense, de 3,2:1; no Brasil, 2,6:1 (Orton et al. 2006; Boström et al., 2013; Papais-Alvarenga et al., 2015).

A média etária de início de sintomas foi de 32 anos, semelhante à descrita em outros estudos (Kitley et al., 2014a; van Pelt et al., 2015). A idade de início da doença dos pacientes MOG-IgG, quando comparada aos pacientes NMOSD AQP4-IgG positivo e negativo, é controversa, sendo reportada como similar em alguns estudos (Sato et al., 2014a; Kim et al., 2015b) e mais jovem em outros (Kitley et al., 2012).

Neste estudo, 32,3% se autodeclaram brancos e houve predominância de afro-brasileiros (61,3%). A proporção de pacientes brancos encontrada difere dos achados da literatura brasileira sobre EM e NMOSD AQP4 positivo. Na EM, foi reportado 66% de pacientes brancos e 33% de afro-brasileiros (Vasconcelos et al., 2016). De forma interessante, a taxa de pacientes brancos encontrada foi mais semelhante àquela observada em pacientes com diagnóstico de NMOSD (45,6%) (Alvarenga et al., 2017).

O curso da doença associada ao MOG-IgG ainda está sendo elucidado. Em diversos estudos, a proporção de pacientes com curso monofásico varia de acordo com o tempo de seguimento. Nas séries iniciais com menor tempo de seguimento, houve predomínio de curso monofásico (Kitley et al., 2014a; Sato et al., 2014a; van Pelt et al., 2015) e, nas séries mais longas, predomínio de pacientes recorrentes (Jarius et al., 2016a; Hyun et al., 2017). No presente estudo, 8/31 (25,8%) pacientes apresentaram curso clínico monofásico, com mediana de tempo de seguimento de 49 meses (34,3; 77).

O curso clínico dos pacientes deste estudo foi predominantemente associado a um padrão de recorrência de surtos 23/31 (74% dos pacientes), com tempo mediano de seguimento de 79 meses (IIQ 38,9; 104,1). Em concordância com esses achados, Pandit et al., em 2016, reportaram 64% de pacientes com curso recorrente, em um tempo mediano de doença de 48 meses (36-96). Sepúlveda et al. relataram 71% de recorrência com tempo mediano de 43 meses de seguimento. Esses achados sugerem que, conforme aumenta o tempo de seguimento, a proporção de pacientes com curso clínico recorrente tende a aumentar na doença associada ao MOG-IgG (Pandit et al., 2016; Sepúlveda et al., 2016).

O tempo mediano para o segundo surto foi de 17 meses (IIQ 5; 47,7), significativamente menor que o tempo mediano de doença dos pacientes monofásicos, 49,2 (IIQ 36; 77,9) ($p=0,016$). Esse dado sugere que o tempo de seguimento dos pacientes monofásicos tenha sido suficiente para predizer a manutenção do curso monofásico, uma vez que estes pacientes não recidivaram dentro do tempo esperado que 75% dos pacientes recorreram surto, (47,7 meses).

A taxa anualizada de surtos (TAS) foi de 0,38 (0,26; 0,66). O número mediano de surtos nos pacientes recorrentes foi de 4 (IIQ 2;5,5). Previamente, foi descrito número mediano inferior de surtos, 2 (IIQ 2;3), porém em um tempo de seguimento mediano também inferior (4,5 anos) (Sato et al., 2014a). Kim et al., 2015b, relataram TAS de 0,7, mas com mediana de tempo de seguimento de apenas 1,7 anos. Jarius et al. reportaram taxa anual de surto de 0,92. Entretanto, o estudo foi multicêntrico e não prospectivo (Jarius et al., 2016c).

Em diferentes séries, nos pacientes MOG-IgG, com frequência, são relatadas apresentações clínicas como neurite óptica e mielite, NMOSD AQP4-IgG negativo e, de forma mais rara, EM. A exemplo, Hyun et al., em 2017, relataram em um grupo de pacientes MOG-IgG positivo, 45,5% de pacientes preenchendo critérios para NMOSD AQP4-IgG negativo e apenas um paciente (4,5%) com diagnóstico de EM. De forma semelhante, Kitley et al., em 2012, não encontraram MOG-IgG na análise de 75 pacientes com EM e de 47 pacientes saudáveis. Em uma série de estudos de pacientes com diagnóstico de EM e análise histopatológica compatível com padrão II, apenas um paciente (2,5%) apresentou MOG-IgG positivo (Jarius et al., 2016a).

Entre os pacientes MOG-IgG deste estudo, a apresentação clínica predominante de surtos foi NO, presente em 25/31 (80,6%) pacientes. NO foi a forma predominante de surto em ambos os grupos, monofásico e recorrente, sem diferença significativa. Neurite óptica recorrente (NOR) foi observada em 14/31 (45,2%) pacientes. Pandit et al., 2016, também relataram fenótipo de NOR como predominante (44%) nos pacientes MOG-IgG positivo. Neurite óptica bilateral esteve presente em 22% dos surtos de NO (13/59). Esse dado confirma

os achados descritos na literatura sobre associação de MOG-IgG e neurite óptica bilateral (Ramanathan et al., 2014).

Neste estudo, quando comparadas formas de surtos entre os pacientes MOG-IgG, NMOSD AQP4-IgG negativo e positivo, houve predomínio de surtos de NO no grupo de pacientes MOG-IgG ($p=0,004$) em tempo de doença semelhante entre os grupos.

Em pacientes com NO idiopático que não satisfazem critérios para NMOSD AQP4-IgG positivo ou EM, a proporção de pacientes MOG-IgG positivo varia de 10% (Deschamps et al., 2017) a 27,6%, 40% e 61,9% (Sato et al., 2014a; Nakajima et al., 2015; Akaishi et al., 2016d), respectivamente. Em conjunto, estes dados demonstram a importância de testagem de MOG-IgG em pacientes com NO desmielinizante, não EM e NMOSD AQP4-IgG negativo. Estudos experimentais com MOG-IgG em ratos já sinalizavam a associação de MOG-IgG e NO, ao demonstrarem grande predominância de envolvimento de nervo óptico (60%) (Sakuma et al., 2004).

A segunda apresentação clínica mais frequente foi mielite, com 13/31 (41,9%) pacientes. Destes, um paciente pertencia ao grupo monofásico e 12 pacientes ao grupo recorrente. Em 7/31 (22,6%) pacientes houve apresentação de mielite recorrente. Esse achado foi discrepante do achado reportado por Pandit et al., 2016, o qual reportou nove pacientes (36%) com episódio de mielite transversa e curso monofásico de doença, além de dois pacientes (8%) com mielite transversa recorrente. Entretanto, a mediana de tempo de doença dos casos monofásicos no estudo de Pandit et al., em 2016, foi de 36 meses (24;60), inferior à mediana de 131 meses (IIQ 77,5;188) dos casos de mielite com curso de doença recorrente do nosso estudo.

Mielite associada à neurite óptica ocorreu em 5/31 (16,1%) pacientes, mas totalizaram apenas seis de 101 surtos analisados (5,9%). Síndrome de tronco esteve presente em 4/31 (12,9%) pacientes. Uma grande variabilidade de apresentações clínicas ocorreu neste estudo, porém em pequena frequência. Na totalidade de surtos, foram observados surtos combinados de neurite óptica e síndrome encefálica, síndrome de tronco associado a mielite e síndrome encefálica isolada. Na literatura, há descrição de variabilidades de apresentações clínicas em pacientes MOG-IgG. Nakajima et al., em 2015, relataram um caso de síndrome encefálica e síndrome de tronco em paciente MOG-IgG positivo. Fujimori et al., em 2017, descreveram caso de encefalite frontal com paraparesia no primeiro surto, cursando no seguimento com surto de neurite óptica. Huppke et al., em 2013, descreveram uma série de casos em pacientes pediátricos de EMDA, seguida de surtos de neurite óptica recorrente. Sepúlveda et al., em 2016, descreveram síndrome de tronco e encefalomielite recidivante.

Pacientes portadores de mais de dois episódios de neurite óptica tiveram mediana geral de surtos superior aos pacientes recorrentes portadores de apenas um episódio de NO. Quando avaliada a taxa anualizada de surtos (TAS), esse achado não foi obtido. Isso aconteceu por causa da influência do tempo de doença no cálculo da TAS, menor em alguns pacientes.

A cada novo episódio de NO, a chance de um novo surto com qualquer apresentação aumentou RC= 3,66 (IC 95% 1,13-11,85). Entretanto, NO esteve presente de forma frequente no grupo de pacientes monofásicos e, assim, não foi um fator preditor de evolução de curso monofásico para recorrente. Esse resultado possivelmente não foi influenciado de forma importante pelo

tratamento, uma vez que a maioria dos surtos (79,7%) ocorreu antes do início de tratamento imunossupressor profilático e (20,2%) após o tratamento ($p < 0,001$).

Assim como relatado por Jarius et al., 2016c, a apresentação clínica do primeiro surto parece auxiliar na predição do fenótipo do segundo surto. No presente estudo, pacientes com neurite óptica no primeiro surto tiveram 75% de probabilidade de NO no segundo surto. Do mesmo modo, pacientes com mielite no primeiro surto possuíram probabilidade de 80% de mielite como apresentação clínica no segundo surto. A predição do tipo de surto é útil na prática clínica, pois pode auxiliar no planejamento terapêutico e orientação do paciente (Jarius et al., 2016c).

Em relação às características de surto de NO, em 16/25 (64%) pacientes, houve ocorrência de neurite óptica grave, cursando com acuidade visual: SPL, CD ou PM no início do quadro. Neurite óptica grave associada ao MOG-IgG foi frequente. Esta característica se assemelha àquela observada em NO AQP4-IgG positivo (Aikaishi et al., 2016a; Deschamps et al., 2016). Entretanto, o desfecho clínico de AV na NO associada ao MOG-IgG é melhor que o observado na NMOSD AQP4-IgG, se assemelhando ao desfecho clínico de EM. De fato, neste estudo, dos 16 pacientes com NO grave no início do quadro clínico, 10 (62,5%) tiveram recuperação visual parcial, com AV na última visita melhor ou igual a 20/100 (logMAR 0,7); três pacientes (18,8%) tiveram recuperação total; dois pacientes (12,5%) permanecerem com ausência de percepção luminosa sequelar. Apesar de pior AV no desfecho em pacientes com neurite óptica recorrente, não houve correlação direta significativa entre número de NO e AV.

Esses achados estão em concordância com a literatura, que reporta melhor prognóstico na NO MOG-IgG, na comparação com NO AQP4-IgG

positivo (Akaishi et al., 2016b). Em relação aos dois pacientes do presente estudo que permaneceram SPL, um deles não recebeu corticoide venoso nos primeiros sete dias de evolução; ambos não foram tratados com plasmaférese. Portanto, desfecho desfavorável é pouco frequente entre pacientes com NO MOG-IgG positivo (Siritho et al., 2015).

Os segmentos de nervo óptico mais acometidos foram o retroorbitário (66,6%), o intraorbitário (71,4%) e o canalicular (80,9%), de forma similar ao descrito por Akaishi et al., em 2016b. Acometimento de quiasma foi infrequente na IRM de órbita de pacientes com NO MOG-IgG positivo – apenas dois pacientes (13,3%) no presente estudo. Esse dado foi discrepante de NO AQP4-IgG positivo e negativo, onde existiu maior acometimento quiasmático e pós quiasmático.

O desfecho de AV nos pacientes com NO MOG-IgG deste estudo não se associou à extensão da lesão aguda no nervo óptico em IRM. Akaishi et al., em 2016b e 2016d, obtiveram achado semelhante e demonstraram que OCT realizada seis meses após NO aguda revelou maior espessura de fibras retinianas circumpapilares superiores e inferiores nos pacientes MOG-IgG positivo, em relação aos pacientes AQP4-IgG positivo.

Em modelos autoimunes experimentais de NO, há evidências de lesão astrocitária com dano axonal grave associada à NO AQP4 positivo, e lesão do tipo oligodendroglíopatia na EM e na doença associada ao MOG-IgG (Kezuka, 2013). Aumento de proteína ácida fibrilar glial (GFAP) no LCR foi observado em pacientes com NO AQP4 positivo, e não em pacientes com EM ou em pacientes com MOG-IgG. Em contrapartida, níveis elevados de proteína básica de mielina (PBM) foram observados no LCR de pacientes MOG-IgG positivo, sugerindo

lesão de mielina ou disfunção de oligodentrócito pelos anticorpos que se ligam à MOG (Kaneko et al., 2016).

Embora o nível de GFAP no LCR na fase aguda de NO não se correlacione com desfecho de AV e extensão da lesão de nervo óptico, sua presença predominante nos pacientes AQP4-IgG positivo pode significar lesão axonal de nervo óptico e, dessa forma, auxiliar na elucidação da maior propensão a déficits visuais permanentes em comparação aos pacientes MOG-IgG positivo.

O EDSS mediano nos pacientes MOG-IgG deste estudo foi de 2 (IIQ 1;3). Houve diferença significativa entre EDSS de pacientes monofásicos, 1 (IIQ 0;1), e de pacientes recorrentes, 2,5 (IIQ 1;2). Esse achado traduz provável adição de incapacidade a cada novo surto ao longo do tempo de doença. Entretanto, nos pacientes recorrentes que durante o seguimento tiveram surtos, não houve piora significativa de EDSS. Esse dado indica provável boa recuperação após surtos. Não foi observado durante o período de seguimento piora de EDSS nos pacientes monofásicos, indicando ausência de curso progressivo na doença associada ao MOG-IgG.

Na literatura, o desfecho de EDSS nos pacientes MOG-IgG é reportado como sendo inferior ao EDSS encontrado nos pacientes AQP4-IgG positivo, 5,5 (1-8,5), e duplamente seronegativos, 4 (1-7) (Sato et al., 2014a). Achados semelhantes foram relatados por Pandit et al., em 2016, que demonstraram, no desfecho, escore visual mediano pelo EDSS baixo, 0 (0-5), e escore de incapacidade funcional de 1 (0-10). No presente estudo, houve melhora significativa de EDSS no desfecho em ambos os grupos, monofásico e recorrente, em comparação ao EDSS do nadir. Dos 31 pacientes MOG-IgG

positivos, apenas dois pacientes apresentaram EDSS > 6 com paraplegia. Em um deles, houve grande latência para início de tratamento de surto e, no segundo caso, para início de imunossupressor profilático.

A presença de BOC foi rara, em 1/10 (10%) paciente. Esse dado, associado à raridade de MOG-IgG em populações de pacientes com EM, favorece a hipótese de que a doença associada ao MOG-IgG seja uma entidade nosológica distinta de EM (Kitley et al., 2012). Na contagem celular do LCR, houve predomínio linfomonocitário e presença escassa de eosinófilos e polimorfonucleares, diferindo, desse modo, dos achados observados em LCR de pacientes NMOSD na literatura (Jarius et al., 2011).

Neste estudo, houve redução significativa de surtos após tratamento imunossupressor de primeira linha. Plasmaferese como modalidade adjunta de tratamento foi mais utilizada no primeiro surto. Das oito plasmafereses indicadas, cinco (62,5%) foram na vigência do primeiro surto e, em apenas três ocasiões, na doença já recorrente. Esse dado sugere que, após início de imunossupressor oral, a doença associada ao MOG-IgG se torna menos agressiva, com menor necessidade de sessões de plasmaferese durante episódios de surto. Corroborando esse fato, em 18/93 surtos (19,4%), corticoide oral foi suficiente como modalidade terapêutica de surtos em pacientes com curso clínico recorrente. Não houve correlação direta significativa entre uso de corticoide e redução dos surtos. Esse achado pode ser resultante do uso de corticoide em dose e tempo similares pela maior parte dos pacientes recorrentes 20/23 (86,9%).

Na análise de IRM, presença de lesões encefálicas ocorreu em 9/29 (31%) dos pacientes e foram menos frequentes que em pacientes NMOSD

AQP4-IgG negativo e positivo, assim como lesões de tronco. Kim et al., em 2015b, reportaram frequência semelhante, 29% de lesões cerebrais entre pacientes MOG-IgG.

As lesões mais frequentemente encontradas nos pacientes do presente estudo, e também descritas em pacientes NMOSD AQP4-IgG positivo, foram lesão ≥ 2 cm, em 4/29 (13,8%) dos pacientes; lesão subcortical, em 4/29 (13,8%); lesão de tronco encefálico, em 5/29 (17,2%); lesão de quarto ventrículo, em 4/19 (13,8%) (Kim et al., 2015a). Entretanto, nos pacientes MOG-IgG, lesões típicas de NMOSD, como lesão de área postrema, ocorreu em apenas um (3,4%) paciente. Lesão de corpo caloso ocorreu em 1/29 (3,4%) paciente e sem as características de confluência reportadas em NMOSD (Kim et al., 2015a). Não se observou alteração de sinal de estruturas periorbitárias, conforme relatado previamente em pacientes com NO MOG-IgG positivo (Akaishi et al., 2016d, Kim et al., 2015b; Jarius et al., 2016c). Lesões EM-símile foram observadas em quatro pacientes (13,7%), sem satisfazer critérios de disseminação de tempo e espaço para EM por IRM (Fillipi et al., 2016).

Nas análises de IRM de medula, confirmando dados de literatura, MTLE esteve presente em 7/13 (54%) dos pacientes avaliados. Destes, 4/7 (50%) apresentaram acometimento de cone medular (Kitley et al., 2014b). *Bright spotty* e lesões medulares cervicais foram mais frequentes em pacientes NMOSD AQP4-IgG positivo e negativo. Na mielite associada ao MOG-IgG, a IRM pode ser normal. Esse achado foi encontrado em 4/13 (30,7%) dos pacientes avaliados neste estudo e também foi relatado por Ramanathan et. al., em 2014.

Assim, a doença associada ao MOG-IgG, apesar de não possuir achados típicos em IRM, possui, em termos de frequência e topografia, achados de IRM que a fazem divergir de NMOSD AQP4 IgG positivo, negativo e EM.

Existe uma lacuna de conhecimento em relação à análise longitudinal de títulos em pacientes MOG-IgG positivo. Uma das maiores series relatadas possui análise longitudinal de títulos de 10 pacientes e demonstrou permanência de positividade de MOG-IgG em pacientes com surtos; não houve nesse grupo amostra negativa (Hyun et al., 2017). Também López-Chiriboga et al., 2018 relataram ocorrência de surtos após EMDA em pacientes com persistência de MOG-IgG.

Em relação aos estudos sobre análise longitudinal de AQP4-IgG em NMOSD (modelo de doença inflamatória do SNC mediada por anticorpo), Valentino et al., em 2017, observaram que títulos de AQP4-IgG (CBA) se correlacionaram com atividade de doença e foram reduzidos com o uso de RTX, sabidamente depletor de células B. Jarius et al., em 2008, reportaram achados semelhantes, inclusive com redução de títulos de AQP4-IgG e de surtos com o uso de azatioprina e ciclofosfamida. Entretanto, os dados da literatura acerca da utilidade de títulos longitudinais de AQP4-IgG são conflitantes. A maioria dos estudos são retrospectivos e utilizaram diferentes métodos de detecção de AQP4-IgG (Waters et al., 2014). A exemplo, Isobe et al., 2013, utilizando ELISA na detecção de AQP-4 IgG, encontraram títulos de anticorpo mais elevados em pacientes portadores de NO. No entanto, não houve correlação entre surtos e aumento de AQP4-IgG.

Essas limitações dos estudos de análise longitudinal de títulos de AQP4-IgG devem ser evitadas nos estudos com MOG-IgG, para que possa ser clara a

correlação entre presença do anticorpo e atividade de doença. O presente estudo utilizou método CBA na detecção de MOG-IgG e possuiu um braço prospectivo na análise longitudinal dos títulos, minimizando, dessa forma, o risco de vieses relacionados à interpretação de títulos de MOG-IgG e sua relação com o curso da doença.

No presente estudo, pacientes em remissão clínica apresentaram menor taxa de amostras positivas totais e, nos últimos dois anos, em relação aos pacientes com atividade de doença (surto) $p=0,006$ e $p=0,003$, respectivamente, corroborando os achados de Hyun et al., em 2017. Os títulos medianos de MOG-IgG foram significativamente superiores nos pacientes em atividade de doença, enquanto que o número de neurites ópticas se correlacionou de forma positiva com os níveis de títulos de anticorpo MOG-IgG. Todos os pacientes com curso monofásico ($n=8$) se tornaram soronegativos durante a análise longitudinal de títulos de MOG-IgG. A permanência do anticorpo MOG-IgG ao longo do tempo foi confirmada pelo tempo mediano longo encontrado entre ocorrência de primeiro surto e primeira amostra positiva coletada, 24 meses (2;121). Esse dado refuta a hipótese de que o anticorpo MOG-IgG seria transitório e somente um epifenômeno associado à desmielinização aguda nos surtos. De fato, sua permanência ao longo dos dois anos da avaliação longitudinal foi frequente e esteve presente em 14/31 (45,1%) dos pacientes, independentemente de remissão clínica ou de tratamento.

Houve redução significativa de amostras positivas após o início do tratamento com imunossupressor profilático. Esse dado está em concordância com o achado clínico de redução significativa de número de surtos após o início

de imunossupressor nos pacientes MOG-IgG e torna mais robusta a hipótese de doença associada ao anticorpo.

Este estudo possui algumas limitações. Primeiramente, o tempo de seguimento dos pacientes monofásicos foi inferior ao tempo dos pacientes recorrentes. Um maior tempo de seguimento será capaz de estabelecer melhor a real proporção de pacientes MOG-IgG monofásicos. Entretanto, todos os pacientes monofásicos negativaram espontaneamente os títulos de MOG-IgG ao longo do seguimento. Esse achado pode implicar em uma real tendência à manutenção de curso monofásico.

Não houve um grupo controle de pacientes MOG-IgG recorrentes não tratados com imunossupressor profilático. Dessa forma, a afirmação sobre o impacto de imunossupressão no curso de surtos durante a doença é limitado. O tempo de seguimento dos pacientes recorrentes foi inferior ao tempo total de duração total de doença. Muitos pacientes foram encaminhados ao HCFMUSP muito tempo após a ocorrência do primeiro surto, o que limitou a aquisição de amostras para análise de MOG-IgG sérico no primeiro surto. Em contrapartida, pacientes MOG-IgG monofásicos foram seguidos desde a ocorrência do surto inicial.

Apesar das limitações descritas, os achados deste estudo sugerem que MOG-IgG seja patogênico e determine uma entidade nosológica distinta de NMOSD AQP4-IgG positivo e negativo. Sustentam estas hipóteses os achados de frequente associação de MOG-IgG com atividade clínica de doença e de comportamento clínico e imagenológico diversos de NMOSD AQP4 positivo e negativo. Entretanto, é possível que uma pequena parcela de pacientes portadores de MOG-IgG no primeiro surto possua curso monofásico com

transitoriedade do anticorpo. Dessa forma, a detecção da permanência de MOG-IgG poderá ser útil na diferenciação entre evento isolado e doença inflamatória desmielinizante recorrente associada ao MOG-IgG.

7 Conclusões

Concluimos que:

- 1 A doença associada ao MOG-IgG se associa a bom prognóstico com EDSS e AV finais significativamente melhores quando comparados aos eventos iniciais;
- 2 O surto NO é fator preditivo para novos surtos: RC=3,66, surto em qualquer sítio lesional na doença associada ao MOG-IgG;
- 3 Pacientes sem remissão clínica possuem maior porcentagem de amostras positivas e maiores títulos de MOG-IgG do que pacientes em remissão clínica. Pacientes com curso de doença monofásica negativam MOG-IgG de forma significativa no seguimento longitudinal;
- 4 Pacientes MOG-IgG positivo possuem número significativamente maior de surtos de NO do que pacientes NMOSD AQP4-IgG positivo e NMOSD AQP4-IgG negativo e menor número de lesões encefálicas e de tronco em IRM.

8 Anexos

Anexo A - Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa

Hospital das Clínicas da FMUSP Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq
PROJETO DE PESQUISA	
Título: AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS CASOS ANTI MOG POSITIVOS DO SERVIÇO DE NEUROLOGIA DO HC-FMUSP	
Pesquisador Responsável: Dagoberto Callegaro	Versão: 2
Pesquisador Executante: Luana Michelli de Oliveira	CAAE: 46571015.5.0000.0068
Co-autores: Douglas Kazutoshi Sato	
Finalidade Acadêmica: Mestrado	
Orientador: Dagoberto Callegaro	
Instituição: HCFMUSP	
Departamento: NEUROLOGIA	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	
Registro on-line: 13434	
Número do Parecer: 1.172.988	
Data da Relatoria: 05/08/2015	
Apresentação do Projeto: A apresentação do projeto está adequada, descrevendo o contexto clínico do projeto e a doença em estudo.	
Objetivo da Pesquisa: O objetivo está bem explicitado, ou seja, investigar o anticorpo anti-MOG entre os pacientes com doença inflamatória do SNC.	
Avaliação dos Riscos e Benefícios: O procedimento específico da pesquisa (coleta de sangue) é de baixo risco e não compromete o tratamento ou a segurança dos participantes.	
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A pesquisa tem boa fundamentação técnica e relevância clínica, com todas as condições de atingir seus objetivos.	
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: O termo de consentimento foi corrigido na menção à ressonância magnética e a descrição da coleta de liquor foi simplificada, melhorando a clareza do texto, conforme havia sido recomendado pela comissão.	
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Após as correções feitas, o projeto está em condições de ser aprovado pela comissão.	
Situação do Parecer: Aprovado	
Necessita Apreciação da CONEP: Não	
Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.	
São Paulo, 05 de Agosto de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur Coordenador	

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa: "Estudo longitudinal dos aspectos clínico laboratorial e IRM de pacientes MOG-IgG positivo"

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS: As informações seguintes estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo. Estas informações estão sendo fornecidas para que a sua participação neste estudo seja voluntária esclarecida. A pesquisa se justifica com intuito de entender melhor a sua doença. Muito provavelmente este estudo irá beneficiar outros pacientes com doenças semelhantes. O objetivo desse projeto é compor um banco de dados sobre as características clínicas dos pacientes portadores de Doenças Desmielinizantes associadas a presença do anticorpo anticorpo contra MOG, a fim de tentar elucidar as características clínicas que se associam a doença monofásica e recorrente. O (os) procedimento(s) de coleta de material serão realizados da seguinte forma:

1. Os dados serão obtidos através de entrevista com o paciente e exame físico;
2. Será realizada avaliação clínica através de escala apropriada para a avaliação de incapacidade funcional;
3. A RM de encéfalo e medula realizadas serão avaliadas e os dados referentes a esta avaliação coletados;
4. Coleta de sangue poderá ser realizada por punção de veia periférica – o desconforto é similar à punção para a coleta de sangue. O sangue colhido será estocado no LIM 15 e depois analisados no Laboratório do Instituto do Cérebro da PUCRS, para verificação de permanência de títulos de anticorpo contra MOG.

DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS: Existe um desconforto e risco mínimo para você se submeter à coleta do material sangue para a dosagem de anticorpo contra MOG, tratando-se esta de uma punção de veia periférica, mesmo procedimento realizado para coleta de sangue de exames laboratoriais corriqueiros. O resultado da dosagem do anticorpo contra MOG poderá auxiliar na condução de seu tratamento. Em caso de surto da doença e internação, seu liquor cefalorraquidiano poderá ser enviado para análise. A coleta do liquor cefalorraquidiano é feita na região das costas, tem o desconforto de picada na pele e após este exame é necessário repouso para evitar surgimento de dor de cabeça, que é revertida com o uso de medicações analgésicas; apesar disto este exame é importante e poderá ser coletado independente se você fará ou não parte deste protocolo de pesquisa. Reafirmamos que o liquor somente será coletado em caso de surto e internação.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSINTÊNCIA: Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Douglas K Sato e o pesquisador executante é Dra. Luana Michelli de Oliveira que poderão ser encontrados no endereço Av Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, Neurologia ou através do telefone 954564455.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

O(s) pesquisador (ES) irá (ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da dosagem de anticorpo contra MOG serão enviados para você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no Curso da pesquisa na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e outra será fornecida a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS: A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE: Eu, _____ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. O professor (a) orientador Dr. Douglas K Sato e o co-orientador Dr Dagoberto Callegaro certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar a Dra. Luana Michelli Oliveira, o professor orientador ou o co-orientador no telefone (11)

954564450 ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, sito à Av. Dr. Arnaldo, 715, Cerqueira César – São Paulo, SP.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome Assinatura do Participante	Data
Nome Assinatura do Pesquisador	Data
Nome Assinatura da Testemunha	Data

Anexo C - Instrumento de Coleta de Dados Clínicos e Laboratoriais

Nome do paciente: _____ DN: _____

RGHC: _____ Data de início de seguimento: _____

Número de surtos: _____

Surtos	Apresentação clínica/EDSS/AV	Data	Tratamento agudo/Data
Surto 1			
Surto 2			
Surto 3			
Surto 4			
Surto 5			
Surto 6			
Surto 7			
Surto 8			

Fatores precedendo surto:

Infecção: () Sim () Não

Vacina () Sim () Não

Puerpério () Sim () Não

Gestação () Sim () Não

Surto de NO: SPL () Sim () Não

NOB () Sim () Não

Idade de início de sintomas:

	Consulta 1/ Data	Consulta 2/ Data	Consulta 3/ Data	Consulta 4/ Data
EDSS/Escore de Função Visual				
AV (snellen)				

Data de início de tratamento imunossupressor: _____

Medicamento Imunossupressor/corticóide	Dose/Período de Uso

Substituição terapêutica por efeitos colaterais: () Sim () Não Data:

Substituição terapêutica por falha terapêutica: () Sim () Não Data:

LCR/Data	Celularidade /mm ³	Proteína mg/dl	Neutrófilos (%)	Eosinófilos (%)	BOC

Presença de autoanticorpos: () Sim () Não Especificar: _____

Data da Coleta				
Resultado de MOG-IgG/ Título				

Anexo D - Escala de EDSS

Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS)

Escore	Característica	Score Total
0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral grau 1 aceitável)	
1.0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)	
1.5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)	
2.0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
2.5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
3.0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.	
3.5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)	
4.0	Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
4.5	Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
5.0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)	
5.5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)	
6.0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
6.5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
7.0	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)	
7.5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito à cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)	
8.0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
8.5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidade e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
9.0	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)	
9.5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)	
10.0	Morte por esclerose múltipla	

FONTE: Adaptado de JF. Kurtzke, 1983

Funções Piramidais

0. Normal

1. Sinais anormais sem incapacidade motora
2. Incapacidade mínima
3. Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave
4. Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia
5. Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia
6. Quadriplegia
- V. Desconhecido

Funções Cerebelares

0. Normal

1. Sinais anormais sem incapacidade
2. Ataxia discreta em qualquer membro
3. Ataxia moderada do tronco ou de membros
4. Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia

Desconhecido

Funções do Tronco Cerebral

0. Normal

1. Somente sinais anormais
2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve
3. Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos
4. Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada
5. Incapacidade de deglutir ou falar

V. Desconhecido

Funções Sensitivas

0. Normal

1. Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros
2. Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional, e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros
3. Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor, e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros
4. Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros, ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros
5. Perda da sensibilidade de 1-2 membros; ou moderada da diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça

V. Desconhecido

Funções Vesicais

0. Normal

1. Sintomas urinários sem incontinência
2. Incontinência {ou igual uma vez por semana
3. Incontinência }ou igual uma vez por semana
4. Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia
5. Caracterização contínua
6. Grau para bexiga e grau 5 para disfunção retal

V. Desconhecido

Funções intestinais

0. Normal

1. < obstipação diária e sem incontinência
 2. Obstipação diária sem incontinência
 3. Obstipação < uma vez por semana
 4. Incontinência > uma vez por semana mas não diária
 5. Sem controle de esfíncter retal
 6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. Desconhecido

Funções Visuais**0. Normal**

1. Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30
 2. Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59
 3. Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99
 4. Pior olho com diminuição acentuada dos campos e AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
 5. Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
 6. Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60
- V. Desconhecido

Funções mentais**0. Normal**

1. Alterações apenas do humor
 2. Diminuição discreta da mentação
 3. Diminuição normal da mentação
 4. Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebral crônica)
 5. Demência ou grave síndrome cerebral crônica
- V. Desconhecido

Outras funções**0. Nenhuma**

1. Qualquer outro achado devido à EM
2. Desconhecido

Anexo E - Escala de acuidade visual ordinal

AV Normal	0
AV Escotoma e AV > 20/30	1
AV 20/30-20/59	2
AV 20/60-20/199	3
AV 20/200-20/800	4
CD	5
PL	6
SPL	7
Desconhecido	8

FONTE: Adaptado de Wingerchuk *et al.*, 1999

Anexo F - Tabela de conversão visual, sistema decimal, Snellen e logMAR

Sistema Decimal	1,0	0,8	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	0,05	0,02	<0,01
LogMAR	0	0,1	0,22	0,3	0,4	0,52	0,7	1	1,3	1,7	2
Snellen	20/20	20/25	20/30	20/40	20/50	20/60	20/100	20/200	20/400	20/800	

FONTE: Adaptado de Akaishi et al.,2016b

Anexo G - Algoritmo de tratamento imunossupressor de NMOSD

FONTE: Adaptada de algoritmo de tratamento imunossupressor profilático do ambulatório de Neuromielite Óptica do HCFMUSP

Anexo H - Carta de anuência PUCRS **CARTA DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL**

Aceito que os pesquisadores Luana Michelli Oliveira e Dagoberto Callegaro, pertencentes à Divisão Clínica Neurológica da Universidade de São Paulo, desenvolvam a pesquisa intitulada "Avaliação clínica e laboratorial de uma coorte de pacientes MOG IgG positivos", com a colaboração do Instituto do Cérebro/ PUCRS.

A participação da instituição consiste no recebimento e análise das amostras de sangue coletadas em pacientes do HC-FMUSP, do ambulatório de Neuromielite óptica. Ciente dos objetivos, métodos e técnicas que serão utilizados nessa pesquisa, concordo em fornecer os subsídios laboratoriais para seu desenvolvimento, desde que seja assegurado o que se segue:

- 1) O cumprimento das determinações éticas da Resolução CNS no 466/2012;
- 2) A garantia de solicitar e receber esclarecimentos antes, durante e depois do desenvolvimento da pesquisa;
- 3) Que não haverá nenhuma despesa para esta instituição que seja decorrente da participação nessa pesquisa;
- 4) No caso do não cumprimento dos itens acima, a liberdade de retirar minha anuência a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.

O referido projeto será realizado no Laboratório de Biologia Celular e Molecular de nossa instituição.

Porto Alegre, 08/11/2017

Prof. Dr. Douglas Kazutoshi Sato
Superintendente de Ensino, Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação do InsCer
Professor da Escola de Medicina da PUCRS
CREMERS 40770

Anexo I - Carta de anuência Neuroradiologia-HCFMUSP

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina
Departamento de Radiologia e Oncologia
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, s/nº - CEP 05403-010
São Paulo - SP
11 2661-7861

DRO - APROVAÇÃO 171/2018

APROVAÇÃO

O Departamento de Radiologia e Oncologia aprovou em 17/10/2018 o projeto de pesquisa: Avaliação clínica dos casos *anti-mog* positivos do serviço de Neurologia do HCFMUSP.

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Dagoberto Callegaro

Pesquisador(a) Executante: Dras. Luana Michelli de Oliveira, Carolina de Medeiros Rimkus

Disciplina: Neurologia Clínica

Finalidade: Doutorado

Responsabilidades do Pesquisador:

- Iniciar as atividades do estudo após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq, CEP-FMUSP ou CEUA) e instâncias regulatórias, conforme Resolução CNS nº 466/12 e fornecer cópia a este Departamento;
- Apresentar relatório parcial e/ou final do projeto semestralmente;
- Enviar publicação dos resultados finais do estudo.

São Paulo, 17 de outubro de 2018.

Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Chefe do Departamento de Radiologia e Oncologia
Faculdade de Medicina da USP

Anexo J - Instrumento de Coleta de Dados Radiológicos

Nome do paciente:
RGHC do paciente:
Número IRM: _____
Data IRM: _____
Neurite óptica:
Captação de contraste: ☐ Sim ☐ Não
Neurite óptica Bilateral ☐ Sim ☐ Não
Número de Segmentos Afetados: _____
Segmentos afetados:
☐ retro bulbar ☐ intra orbitário ☐ canalicular ☐ pre quiasmal ☐ quiasmal ☐ Trato óptico
Número IRM: _____
Data RM: _____
Lesões encefálicas supratentoriais ☐ Sim ☐ Não
Lesões diencefálicas ☐ Sim ☐ Não
Lesões de corpo caloso ☐ Sim ☐ Não
Lesões periventriculares ☐ Sim ☐ Não
Lesões periependimárias ☐ Sim ☐ Não
Lesões ≥ 2 cm ☐ Sim ☐ Não
Lesões infratentoriais ☐ Sim ☐ Não
Lesões EM símile: ☐ Sim ☐ Não
Número IRM: _____
Data IRM: _____
Mielite aguda ☐ Sim ☐ Não
Atrofia ☐ Sim ☐ Não
Segmento afetado ☐ Cervical ☐ Torácico ☐ Lombar
Número de segmentos afetados: ☐
Lesão medular central ☐ Sim ☐ Não
Lesão medular periférica ☐ Sim ☐ Não
"Bright Spotty" ☐ Sim ☐ Não

9 Referências

- Adelmann M, Wood J, Benzel I, Fiori P, Lassmann H, Matthieu JM, et al. The N-terminal domain of the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) induces acute demyelinating experimental autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rat. *J Neuroimmunol.* 1995;63(1):17–27.
- Akaishi T, Konno M, Nakashima I, Aoki M. Intractable Hiccup in Demyelinating Disease with Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody. *Intern Med.* 2016; 55 (19) 2905-2906.(a)
- Akaishi T, Nakashima I, Takeshita T, Kaneko K, Mugikura S, Sato DK et al. Different etiologies and prognoses of optic neuritis in demyelinating diseases. *Journal of Neuroimmunology.* 2016; (299):152-157. (b)
- Akaishi T, Nakashima I, Takeshita T, Mugikura S, Sato DK, Takahashi T, et al. Lesion length of optic neuritis impacts visual prognosis in neuromyelitis optica. *Journal of Neuroimmunology.* 2016; (293):28-33. (c)
- Akaishi T, Sato DK, Nakashima I, Takeshita T, Takahashi T, Doi H, et al. MRI and retinal abnormalities in isolated optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Apr;87(4):446–8 (d).
- Alvarenga MP, Schmidt S, Alvarenga RP. Epidemiology of neuromyelitis optica in Latin America. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2017 Sep 25;3(3).
- Amano H, Miyamoto N, Shimura H, Sato D, Fujihara K, Ueno S, et al. Influenza-associated MOG antibody-positive longitudinally extensive transverse myelitis: a case report. *BMC Neurol.* 2014;14(1):224.
- Assemer S, Schmidt F, Chien C, Scheel M, Ruprecht K, Bellmann-Strobl J, 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.

Barnett MH, Prineas JW, Buckland ME, Parratt JDE, Pollard JD. Massive astrocyte destruction in neuromyelitis optica despite natalizumab therapy. *Mult Scler*. 2012 Jan;18(1):108–12.

Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi ZA, Boziki M, Johner C, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* (2011) 479(7374):538.

Berger T, Reindl M. Antibody biomarkers in CNS demyelinating diseases: a long and winding road. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1162-1168.

Bernard-Valnet R, Liblau RS, Vukusic S, Marignier R. Neuromyelitis optica: a positive appraisal of seronegative cases. *Eur J Neurol*. 2015; Dec;22(12):1511-8, e82-3.

Bettelli E, Baeten D, Jäger A, Sobel RA, Kuchroo VK. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T and B cells cooperate to induce a Devic-like disease in mice. *J Clin Invest*. 2006;116(9):2393–402.

Bettelli E, Pagany M, Weiner HL, Linington C, Sobel RA, Kuchroo VK. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T cell receptor transgenic mice develop spontaneous autoimmune optic neuritis. *J Exp Med*. 2003 May 5;197(9):1073–81.

Bonnan M, Cabre P. Plasma Exchange in Severe Attacks of Neuromyelitis Optica. *Mult Scler Int*. 2012;2012:1–9.

Boström I, Stawiarz L, Landtblom AM. Sex ratio of multiple sclerosis in the National Swedish MS Register (SMSreg). *Mult Scler* 2013; 19: 46–52.

Brehm U, Piddlesden SJ, Gardinier M V, Linington C. Epitope specificity of demyelinating monoclonal autoantibodies directed against the human myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG). *J Neuroimmunol*. 1999 Jun 1;97(1–2):9–15.

- Brilot F, Dale RC, Selter RC, Grummel V, Kalluri SR, Aslam M et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol*. 2009 Dec;66(6):833-42.
- Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S, Stathopoulos P, Reindl M, Dalakas MC. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2015;2(4):e131–e131.
- Cobo-Calvo Á, Sepúlveda M, Bernard-Valnet R, Ruiz A, Brassat D, Martínez-Yélamos S, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in aquaporin 4 antibody seronegative longitudinally extensive transverse myelitis: Clinical and prognostic implications. *Mult Scler*. 2016; 22(3): 312-319.
- Dale RC, Tantsis EM, Merheb V, Kumaran RYA, Sinmaz N, Pathmanandavel K, et al. Antibodies to MOG have a demyelination phenotype and affect oligodendrocyte cytoskeleton. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2014;1(1):e12.
- Deschamps R, Lecler A, Lamirel C, Aboab J, Gueguen A, Bensa C. Etiologies of acute demyelinating optic neuritis: an observational study of 110 patients. *Eur J Neurol*. 2017; 24 (6): 875-879.
- Devic E. Myelite subaigue compliquee de nevrite optique. *Bull Med* 1896; 8: 1044-6.
- Di Pauli F, Hoftberger R, Reindl M, Beer R, Rhomberg P, Schanda K, et al. Fulminant demyelinating encephalomyelitis: insights from antibody studies and neuropathology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015; 2:e175.
- Di Pauli F, Mader S, Rostasy K, Schanda K, Bajer-Kornek B, Ehling R, et al. Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating diseases. *Clin Immunol*. 2011;138(3):247–54.
- Dos Passos GR, Oliveira LM, da Costa BK, Apostolos-Pereira SL, Callegaro D,

- Fujihara K et al. MOG-IgG-Associated Optic Neuritis, Encephalitis, and Myelitis: Lessons Learned From Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol*. 2018; Apr 4;9:217.
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L et al. MRI criteria for the diagnosis of Multiple Sclerosis: MAGNIMS consensus guideline. *Lancet Neurol*. 2016; Mar; 15(3): 292–303.
- Fujihara K, Misu T, Nakashima I, Takahashi T, Bradl M, Lassmann H, et al. Neuromyelitis optica should be classified as an astrocytopathic disease rather than a demyelinating disease. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2012 May;3(2):58–73.
- Fujimori J, Takai Y, Nakashima I, Sato DK, Takahashi T, Kaneko K et al. Bilateral frontal cortex encephalitis and paraparesis in a patient with anti-MOG antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(6): 534-536.
- Havia J, Kumpfel T, Schinner R, Spadaro M, Schuh E, Meinl E et al. Myelin-oligodendrocyte-glycoprotein (MOG) autoantibodies as a potential markers of severe optic neuritis and subclinical retinal axonal degeneration. *J Neurol* 2016; 264: 139-151.
- Höftberger R, Sepúlveda M, Armangue T, Blanco Y, Rostásy K, Cobo Calvo A, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease. *Mult Scler*. 2015; 21(7):866-874.
- Holladay, JT. Proper method for calculating average visual acuity. *J. Refract. Surg*. 1997, 13:388–391.
- Hosmer DW, Lemeshow S (2000). *Applied Logistic Regression*, 2nd ed. [S.I.]: New York; Chichester, Wiley.
- Huppke P, Blüthner M, Bauer O, Stark W, Reinhardt K, Huppke B, et al. Neuromyelitis optica and NMO-IgG in European pediatric patients. *Neurology*. 2010 Nov 9;75(19):1740–4.

- Huppke P, Rostasy K, Karenfort M, Huppke B, Seidl R, Leiz S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients. *Mult Scler* 2013, 19(7):941–946.
- Hyun J-W, Kim S-H, Huh S-Y, Kim W, Yun J, Joung A, et al. Idiopathic aquaporin-4 antibody negative longitudinally extensive transverse myelitis. *Mult Scler*. 2015 May;21(6):710–7.
- Hyun J-W, Woodhall MR, Kim SH, Jeong IH, Kong B, Kim G et al. Longitudinal analysis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in CNS inflammatory diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88:811-817.
- Ikeda K, Kiyota N, Kuroda H, Sato DK, Nishiyama S, Takahashi T, et al. Severe demyelination but no astrocytopathy in clinically definite neuromyelitis optica with anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody. *Mult Scler J*. 2015 Apr 1;21(5):656–9.
- Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Masaki K, Yoshimura S, Fichna J et al. *Neurochem Res*. 2013; 38: 997-1001.
- Izaki S, Narukawa S, Kubota A, Mitsui T, Fukaura H, Nomura K. [A case of neuromyelitis optica spectrum disorder developing a fulminant course with multiple white-matter lesions following fingolimod treatment]. *Rinshō shinkeigaku. Clin Neurol*. 2013;53(7):513–7.
- Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Haunser A, Berger T et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain*. 2008; 131:3072-3080.
- Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D, Petereit HF, Akman-Demir G, Wick M, et al. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol*. 2017 Mar;264(3):453-466.
- Jarius S, König FB, Metz L, Ruprecht K, Paul F, Brück W, et al. Pattern II and pattern III MS are entities distinct from pattern I MS: evidence from cerebrospinal fluid analysis. *Journal of Neuroinflammation*. 2014; 14:171.

- Jarius S, Metz I, Konig FB, Ruprecht K, Reindl M, Paul F. Screening for MOG-IgG and 27 other anti-glial and anti-neuronal autoantibodies in “pattern II multiple sclerosis” and brain biopsy findings in a MOG-IgG positive case. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016; 22(12) 1541-1549. (a)
- Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and .antibody testing. *Journal of Neuroinflammation*. 2018; 15:134.
- Jarius S, Paul F, Franciotta D, Ruprecht K, Ringelstein M, Bergamaschi R et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci*. 2011 Jul 15;306(1-2):82-90.
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation*. 2016 Sep 26;13(1):279. (b)
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*. 2016 Sep 27;13(1):280. (c)
- Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, Nishiyama S, Tanaka S, Marignier R et al. Myelin injury without astrocytopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Nov 87 (11): 1257-1259.
- Ketelslegers IA., Van Pelt DE, Bryde S, Neuteboom RF, Catsman-Berrevoets CE, Hamann D, et al. Anti-MOG antibodies plead against MS diagnosis in an Acquired Demyelinating Syndromes cohort. *Mult Scler J*. 2015;4:1–8.
- Kezuka T. Optic neuritis--immunological approach to elucidate pathogenesis and develop innovative therapy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2013 Mar;117(3):270-91; discussion 292.

- Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology* 2015; 84: 1165– 1173. (a)
- Kim S-H, Kim W, Li XF, Jung I-J, Kim HJ. Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorder? *Mult Scler.* 2012 Oct;18(10):1480–3.
- Kim S-M, Woodhall MR, Kim J-S, Kim S-J, Park KS, Vincent a., et al. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2015;2(6):e163–e163. (b)
- Kirkwood R, Sterne JAC. Essential medical statistics. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science; 2006, 502 p.
- Kitley J, Evangelou N, Küker W, Jacob A, Leite MI, Palace J. Catastrophic brain relapse in seronegative NMO after a single dose of natalizumab. *J Neurol Sci.* 2014 Apr 15;339(1–2):223–5 (a).
- Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders With Aquaporin-4 and Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies: A Comparative Study. *JAMA Neurol.* 2014;71(3):1–8. (b)
- Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology.* 2012;79:1273–7.
- Kothur K, Wienholt L, Tantsis EM, Earl J, Bandodkar S, Prelog K et al. B Cell, Th17, and Neutrophil Related Cerebrospinal Fluid Cytokine/Chemokines Are Elevated in MOG Antibody Associated Demyelination. *PLoS One.* 2016 Feb 26;11(2):e0149411. doi: 10.1371/journal.pone.0149411. eCollection 2016.
- Krishnamoorthy G, Lassmann H, Wekerle H, Holz A. Spontaneous optico-spinal encephalomyelitis in a double-transgenic mouse model of autoimmune T cell/B cell cooperation. *J Clin Invest.* 2006 Sep;116(9):2385–92.

- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33 (1983), pp. 1444-1452
- Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007 Apr;17(2):210–8.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.* 2005;202(4):473–7.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004;364(9451):2106–12.
- Linington C, Bradl M, Lassmann H, Brunner C, Vass K. Augmentation of demyelination in rat acute allergic encephalomyelitis by circulating mouse monoclonal antibodies directed against a myelin/oligodendrocyte glycoprotein. *Am J Pathol.* 1988 Mar;130(3):443-54.
- Liu H, Zhou H, Wang J, Sun M, Teng Da, Song H et al. The prevalence and prognostic value of myelin Oligodendrocyte glycoprotein antibody in adult optic neuritis. *J Neurol Sci.* 2018 Nov 28;396:225-231.
- López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, Dubey D, McKeon A, Flanagan EP et al. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol.* 2018 Nov 1;75(11):1355-1363.
- Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BFG, Fujihara K, Itoyama Y, Misu T. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol.* 2014 Jan;24(1):83–97.
- Melamed E, Levy M, Waters PJ, Sato DK, Bennett JL, John GR, et al. Update on biomarkers in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2015;2(4):e134.
- Min J-H, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following

fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2012 Jan;18(1):113–5.

Miyazawa I, Fujihara K, Itoyama Y. Eugene Devic (1858–1930). *J Neurol* 2002; 249:351–2.

Montecuquet A, Collongues N, Papeix C, Zephir H, Audoin B, Laplaud D, et al., NOMADMUS study group and the Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP). Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders, *Mult Scler*. 2017 Sep;23(10):1377-1384.

Nakajima H, Motomura M, Tanaka K, Fujikawa a., Nakata R, Maeda Y, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in idiopathic optic neuritis. *BMJ Open*. 2015;5(4):e007766–e007766.

Nozaki I. Fulminant Devic disease successfully treated by lymphocytapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 May 18;77(9):1094–5.

O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL, Chitnis T, Bettelli E, Xu C, et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med*. 2007 Feb 12;13(2):211–7.

Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: A longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 932–936.

Oshiro A, Nakamura S, Tamashiro K, Fujihara K. Anti-MOG + neuromyelitis optica spectrum disorders treated with plasmapheresis. *No To Hattatsu*. 2016 May;48(3):199–203.

Pache F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Schumacher S, Lacheta A, Oertel FC 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. *J Neuroinflammation*. 2016 Nov 1;13(1):282.

- Pandit L, Sato DK, Mustafa S, Takahashi T, D'Cunha A, Malli C et al. Relapsing optic neuritis and isolated transverse myelitis are the predominant clinical phenotypes for patients with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in India. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016;2: 1-5.
- Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2014 Sep;10(9):493–506.
- Papais-Alvarenga RM, Vasconcelos CC, Carra A, de Castillo IS, Florentin S, Diaz de Bedoya FH, et al. Central nervous system idiopathic inflammatory demyelinating disorders in South Americans: A descriptive, multicenter, cross-sectional study. *PLoS One* 2015; 10: e0127757.
- Peschl P, Bradl M, Höftberger R, Berger T, Reindl M. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein: Deciphering a Target in Inflammatory Demyelinating Diseases. *Front Immunol*. 2017 May 8;8:529.
- Pröbstel AK, Dornmair K, Bittner R, Sperl P, Jenne D, Magalhaes S et al. Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2011; 77: 580-588.
- Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmunity Reviews*. 2016 (15) 307-324.
- Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, Tantsis EM, Reddel SW, Henderson AP, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Apr;22(4):470-82.
- Ramanathan S, Reddel SW, Henderson A, Parratt JDE, Barnett M, Gatt PN, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2014;1(4):e40.
- Reiber H, Teut M, Pohl D, Rostasy KM, Hanefeld F. Paediatric and adult multiple

sclerosis: age-related differences and time course of the neuroimmunological response in cerebrospinal fluid. *Mult Scler*. 2009 Dec;15(12):1466-80.

Reiber H, Ungefehr S, Jacobi C. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1998 Jun;4(3):111-7.

Reindl M, Di Pauli F, Rostásy K, Berger T. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat Rev Neurol*. 2013 Aug;9(8):455-61.

Rostasy K, Mader S, Schanda K, Huppke P, Gärtner J, Kraus V, et al. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. *Arch Neurol*. 2012 Jun;69(6):752–6.

Rostasy K, Reindl M. Role of Autoantibodies in Acquired Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System in Children. *Neuropediatrics* 2013; Dec, 44(6): 297-301.

Sakuma H, Kohyama K, Park IK, Miyakoshi A, Tanuma N, Matsumoto Y. Clinicopathological study of a myelin oligodendrocyte glycoprotein-induced demyelinating disease in LEW.1AV1 rats. *Brain*. 2004;127(10):2201–13.

Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Nakashima I, Fujihara K. Seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum - The challenges on disease definition and pathogenesis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(6):445–50. (a)

Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, De Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibodypositive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014;82(6):474–81. (b)

Schluesener HJ, Sobel RA, Linington C, Weiner HL. A monoclonal antibody against a myelin oligodendrocyte glycoprotein induces relapses and demyelination in central nervous system autoimmune disease. *J Immunol*. 1987; Dec 15;139(12):4016-21.

Sepúlveda M, Armangue T, Martinez-Hernandez E, Arrambide G, Sola-Valls N, Sabater L, et al. Clinical spectrum associated with MOG autoimmunity in adults: significance of sharing rodent MOG epitopes. *J Neurol*. 2016 Jul 4;263(7):1349–

60.

Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, Iwata A, Sugimoto I, Date H, et al. IFN β -1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology*. 2010 Oct 19;75(16):1423–7.

Siritho S, Sato DK, Kaneko K, Fujihara K, Prayoonwiwat N. The clinical spectrum associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies (anti-MOG-Ab) in Thai patients. *Mult Scler J*. 2015;1–5.

Spadaro M, Meinl E. Detection of Autoantibodies Against Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein in Multiple Sclerosis and Related Diseases. *Methods Mol Biol*. 2016;1304:99-104.

Stiebel-Kalish H, Lotan I, Brody J, Chodick G, Bialer O, Marignier R et al. Retinal Nerve Fiber Layer May Be Better Preserved in MOG-IgG versus AQP4-IgG Optic Neuritis: A Cohort Study. *PLoS One*. 2017 Jan 26;12(1):e0170847.

Valentino P, Marnetto F, Granieri L, Capobianco M, Bertolotto A. Aquaporin-4 antibody titration in NMO patients treated with Rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4 e 317.

van Pelt ED, Wong YYM, Ketelslegers IA, Hamann D, Hintzen RQ. Neuromyelitis optica spectrum disorders: comparison of clinical and magnetic resonance imaging characteristics of AQP4-IgG versus MOG-IgG seropositive cases in the Netherlands. *Eur J Neurol*. 2016 Mar;23(3):580-7.

Vasconcelos CCF, Aurenção JCK, Thuler LCS, Camargo SA, Alvarenga MP, Papais RM. Prognostic factors associated with long-term disability and secondary progression in patients with Multiple Sclerosis Multiple. *Sclerosis and Related Disorders*. 2016; 8 (supplement C): 27-34.

von Büdingen H-C, Hauser SL, Ouallet J-C, Tanuma N, Menge T, Genain CP. Frontline: Epitope recognition on the myelin/oligodendrocyte glycoprotein differentially influences disease phenotype and antibody effector functions in autoimmune demyelination. *Eur J Immunol*. 2004 Aug;34(8):2072–83.

- Waters PJ, Pittock SJ, Bennett JL, Jarius S, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2014 Oct; 5(3): 290–303.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89
- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107–14.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805–15.
- Woodhall M, Çoban A, Waters P, Ekizoğlu E, Kürtüncü M, Shugaiv E, et al. Glycine receptor and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in Turkish patients with neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2013 Dec;335(1–2):221–3.
- Yan Y, Li Y, Fu Y, Yang L, Su L, Shi K, et al. Autoantibody to MOG suggests two distinct clinical subtypes of NMOSD. *Sci China Life Sci*. 2016 Dec;59(12):1270–81.
- Young NP, Weinshenker BG, Parisi JE, Scheithauer B, Giannini C, Roemer SF, et al. Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis. *Brain*. 2010 Feb;133(Pt 2):333–48.
- Zamvil SS, Slavin AJ. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2015;2(1):e62.

Apêndice- Artigos publicados

MULTIPLE
SCLEROSIS
JOURNAL

MSJ

Original Research Paper

Persistent MOG-IgG positivity is a predictor of recurrence in MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis and myelitis

Luana Michelli Oliveira, Samira Luisa Apóstolos-Pereira, Milena Sales Pitombeira, Pedro Henrique Bruel Torretta, Dagoberto Callegaro and Douglas Kazutoshi Sato

Abstract

Background: MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis and myelitis (MONEM) is a recently recognized group of inflammatory central nervous system (CNS) disorders distinct from multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. Limited data are available regarding the predictors of relapse in this condition.

Objective: We aimed to evaluate the longitudinal serostatus of patients with MOG-IgG and to correlate serostatus with long-term clinical outcomes.

Methods: Of 574 consecutive patients who presented with demyelinating inflammatory CNS disorders, we included 31 patients who were MOG-IgG-positive. Patients with MOG-IgG were followed up from 2011 to 2017 at the School of Medicine, University of São Paulo, Brazil.

Results: Relapsing disease occurred in 23 out of 31 patients (74%), while 8 (26%) exhibited a monophasic course. All monophasic patients, as well as the majority of relapsing patients, became seronegative during clinical remission. Patients exhibiting disease activity in the last 2 years were more likely to remain positive, with higher medium titres than those found in patients in clinical remission.

Conclusion: MOG-IgG patients usually present with a relapsing course, and the risk of relapse was associated with longitudinally persistent MOG-IgG seropositivity. In contrast, patients who experienced a single attack became spontaneously seronegative for MOG-IgG during long-term follow-up.

Keywords: Immunoglobulin G (IgG) antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein, cell-based assay, longitudinally extensive transverse myelitis, optic neuritis, neuromyelitis optica, MOG-IgG associated with optic neuritis, encephalitis and myelitis

Date received: 13 July 2018; revised: 26 September 2018; accepted: 15 October 2018

Introduction

Antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG-IgG) have long been associated with central nervous system (CNS) demyelinating disorders,

outcomes of affected patients. MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis and myelitis (MONEM) is a term used to synthesize the most frequent phenotypes associated with MOG-IgG.

Multiple Sclerosis Journal

1-8

DOI: 10.1177/
1352458518811597© The Author(s), 2018.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

Correspondence to:

DK Sato
Instituto do Cerebro do Rio
Grande do Sul (InsCer),
Pontifícia Universidade
Católica do Rio Grande do
Sul, Avenida Ipiranga, 6698,
pavão 13, Porto Alegre, RS,
91510-000, Brazil.
douglas.sato@pucrs.br

Luana Michelli Oliveira
Samira Luisa
Apóstolos-Pereira
Milena Sales Pitombeira
Pedro Henrique
Bruel Torretta

Dagoberto Callegaro
Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo
(HCFMUSP), São Paulo,
Brazil

Douglas Kazutoshi Sato
Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina
da Universidade de São
Paulo (HCFMUSP), São
Paulo, Brazil; Instituto do
Cerebro do Rio Grande
do Sul (InsCer), Pontifícia
Universidade Católica do Rio
Grande do Sul, Porto Alegre,
Brazil

MOG-IgG-Associated Optic Neuritis, Encephalitis, and Myelitis: Lessons Learned From Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

Giordani Rodriguez dos Passos^{1†}, Luana Michelli Oliveira^{1†}, Bruna Klein da Costa¹, Samira Luisa Apostolos-Pereira², Dagoberto Callegaro², Kazuo Fujihara^{3*} and Douglas Kazutoshi Sato^{1,3*}

¹School of Medicine, Brain Institute of Rio Grande do Sul (Brais), Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil, ²Department of Neurology, Hospital das Clínicas from the Faculty of Medicine, University of São Paulo (HUSC-FMUSP), São Paulo, Brazil, ³Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Center, Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience, Fukushima Medical University, Koriyama, Japan

OPEN ACCESS

Edited by:

Letizia Leocani,
San Raffaele Hospital
(IRCCS), Italy

Reviewed by:

Takayuki Kondo,
Kansai Medical University, Japan
Friedemann Paul,
Charité Universitätsmedizin
Berlin, Germany

*Correspondence:

Kazuo Fujihara
fujikazu@med.tohoku.ac.jp;
Douglas Kazutoshi Sato
douglas.sato@pucrs.br

[†]These authors have contributed
equally to this work

Antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG-IgG) have been found in some cases diagnosed as seronegative neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). MOG-IgG allowed the identification of a subgroup with a clinical course distinct from that of NMOSD patients who are seropositive for aquaporin-4-IgG antibodies. MOG-IgG is associated with a wider clinical phenotype, not limited to NMOSD, with the majority of cases presenting with optic neuritis (ON), encephalitis with brain demyelinating lesions, and/or myelitis. Therefore, we propose the term MOG-IgG-associated Optic Neuritis, Encephalitis, and Myelitis (MONEM). Depending on the clinical characteristics, these patients may currently be diagnosed with NMOSD, acute disseminated encephalomyelitis, pediatric multiple sclerosis, transverse myelitis, or ON. With specific cell-based assays, MOG-IgG is emerging as a potential biomarker of inflammatory disorders of the central nervous system. We review the growing body of evidence on MONEM, focusing on its clinical aspects.