

## ENFERMEDAD ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-MOG (MOGAD): ¿QUÉ CONTROVERSIAS PERSISTEN?

ANDREA SAVRANSKY

Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Andrea Savransky, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** andreagsavransky@gmail.com

### Resumen

La enfermedad asociada a anticuerpos contra la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOGAD) se ha convertido en un nuevo paradigma dentro de las enfermedades neuroinflamatorias del sistema nervioso central, diferenciándose de la esclerosis múltiple y de la neuromielitis óptica asociada a anticuerpos anti-acuaporina 4. Si bien se han establecido criterios diagnósticos internacionales y se ha ampliado el espectro clínico, numerosas controversias persisten en su abordaje.

El diagnóstico serológico aún presenta desafíos: no todos los laboratorios utilizan métodos estandarizados y la interpretación de títulos bajos o positivos dudosos sigue siendo motivo de debate. Tampoco está claro el valor real del seguimiento de títulos como marcador pronóstico.

El curso clínico de la enfermedad es otro punto de incertidumbre. Aunque algunos pacientes cursan de manera monofásica, hasta un 50% pueden recaer, sin que existan predictores confiables. La decisión de iniciar tratamiento crónico tras un primer evento sigue siendo controversial, particularmente en casos con recuperación incompleta.

El tratamiento inmunomodulador, tanto agudo como de mantenimiento, carece de estudios comparativos robustos. No existe consenso sobre la mejor opción terapéutica, la duración del tratamiento ni sobre qué pacientes se beneficiarían más de una estrategia prolongada.

En conclusión, MOGAD representa un campo en crecimiento, donde las decisiones clínicas deben equilibrar evidencia clínica, las recomendaciones de expertos, y el contexto individual de cada paciente.

**Palabras clave:** proteína oligodendrocítica de la mielina, MOGAD, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central

### Abstract

*Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD): What controversies remain?*

Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) has emerged as a distinct entity within central nervous system autoimmune demyelinating disorders, clearly differentiated from multiple sclerosis and aquaporin-4 antibody-associated neuromyelitis optica spectrum disorders. Although international diagnostic criteria have been established and the clinical spectrum has broadened, several controversies remain.

Serological diagnosis remains a major challenge: not all laboratories use standardized methods, and the interpretation of low or borderline antibody titers is still debated. Furthermore, the prognostic value of serial antibody testing is unclear.

The clinical course is also variable. While some patients follow a monophasic course, up to 50% may re-

lapse, and there are no reliable predictors of recurrence. Whether to initiate long-term immunotherapy after a first event, especially in patients with incomplete recovery, remains controversial.

Acute and maintenance treatments lack robust, comparative evidence. There is no consensus on the optimal therapeutic strategy, treatment duration, or which patients may benefit most from prolonged immunosuppression.

In conclusion, MOGAD is a rapidly evolving field. Clinical decision-making must currently rely on a combination of limited evidence, expert opinion, and individualized patient evaluation.

**Key words:** myelin-oligodendrocyte glycoprotein, MOGAD, demyelinating autoimmune diseases of the central nervous system

Las enfermedades desmielinizantes se encuentran en constante crecimiento. Desde la descripción de un biomarcador específico, los anticuerpos dirigidos contra la acuaporina 4 (AQP4), se amplió el espectro de enfermedades asociadas a anticuerpos. Más tarde se identificó la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG) como un objetivo para los autoanticuerpos en pacientes con trastornos inflamatorios del sistema nervioso central<sup>1</sup>.

La enfermedad asociada a anticuerpos contra la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOGAD) se ha consolidado como una entidad clínica e inmunopatológica independiente, distinta de la esclerosis múltiple (EM) y de los trastornos del espectro de neuromielitis óptica (NMO) asociados a AQP4. Su creciente reconocimiento y caracterización fue ampliando el espectro clínico de presentación. A pesar del avance, persisten controversias en relación con su diagnóstico, manejo y pronóstico.

### Controversias diagnósticas

Con el objetivo de definir la entidad MOGAD, en el 2023 se reunió un panel de expertos internacionales y se definieron los criterios diagnósticos<sup>2</sup>. El enfoque diagnóstico actual requiere 3 pasos (Tabla 1):

1. Identificación del fenotipo clínico característicos dentro de 6 existentes.
2. Detección de anticuerpos anti-MOG (MOG-IgG). Este grupo se subdivide en los resultados

claramente positivos y otros escenarios, definiendo también que la técnica de elección a utilizar para testear, son los ensayos basados en células.

3. La exclusión de diagnósticos alternativos. Con este objetivo se describen también en el artículo banderas rojas para sospechar otros diagnósticos tanto clínicos como radiológicos.

En los pacientes en los cuales el resultado de anticuerpos no es claramente positivo se deberán además cumplir los criterios radiológicos adicionales, como así también contar con un resultado negativo para anticuerpos anti-AQP4.

Desde la publicación de esta propuesta diagnóstica, se han llevado a cabo estudios de validación que han demostrado una alta sensibilidad y especificidad. No obstante, es fundamental tener precaución en pacientes con títulos bajos de anticuerpos, ya que en estos casos puede resultar difícil diferenciar con exactitud la MOGAD de otras enfermedades desmielinizantes.

### Controversias clínicas

MOGAD es más frecuente en la infancia que en adultos. Según las últimas recomendaciones de expertos, los fenotipos clínicos de MOGAD incluyen: encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), neuritis óptica, miелitis, síndrome cerebral mono o polifocal, síndrome de tronco o cerebelo y encefalitis cortical. No obstante, el fenotipo varía según la edad: en pediatría predomina ADEM, mientras que en adultos es más común la neuritis óptica<sup>2</sup>. La variante pseudo-leucodistrófica se observa con mayor frecuencia en niños, con evolución más tórpida, siendo fundamental descartar enfermedades genéticas como diagnóstico diferencial.

Existe también mayor riesgo de recaída asociado a ciertos fenotipos como el de neuritis óptica mientras que otros fenotipos como el ADEM suelen tener cursos monofásicos. El riesgo de recurrencia en un paciente con MOG oscila entre el 40-50%. Por otro lado, un gran estudio colaborativo (n = 289) que abarcó tanto a adultos como a niños reveló que una recaída temprana (que ocurre dentro del primer año) predice el riesgo de enfermedad recurrente a largo plazo<sup>3</sup>.

### Controversias en biomarcadores

Hasta el momento, MOGAD requiere la presencia del biomarcador. El mismo debe buscar

**Tabla 1** | Criterios diagnósticos de MOGAD según consenso de expertos<sup>2</sup>  
Para el diagnóstico se requieren los criterios A, B y C

<p>A. Evento desmielinizante clínico</p>	<p>Neuritis óptica Mielitis ADEM Síndrome cerebral mono o polifocal Síndrome de tronco encefálico o cerebeloso Encefalitis cortical (con convulsiones)</p>	
<p>B. Resultado positivo de MOG-IGg por ensayo basado en células</p>	<p>Positivo claro Positivo débil Positivo sin reporte de títulos Negativo en suero- positivo en LCR</p>	<p>No requiere criterios de soporte adicional Requiere además anticuerpos negativos anti-AQP4 y al menos un criterio de soporte en resonancia</p>
<p>Criterios de soporte clínico-radiológicos</p>	<p>Neuritis óptica  Mielitis  Síndrome cerebral o de tronco o encefalitis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Compromiso simultáneo bilateral</li> <li>- Compromiso longitudinal del nervio óptico (mayor 50% de la longitud)</li> <li>- Compromiso y realce perineural</li> <li>- Papilitis</li>   <li>- Mielitis longitudinalmente extensa</li> <li>- Lesión del cordón central o signo de la "H"</li> <li>- Compromiso del cono medular</li>   <li>- Múltiples lesiones hiperintensas en T2 de bordes poco definidos en la sustancia blanca supra o infratentorial</li> <li>- Compromiso de la sustancia gris profunda</li> <li>- Hiperintensidad en T2 de bordes poco definidos en protuberancia, pedúnculos cerebelosos o bulbo</li> <li>- Lesiones corticales con o sin realce meníngeo suprayacente</li> </ul>
<p>C. Exclusión de un mejor diagnóstico</p>		

ADEM: encefalomiелitis diseminada aguda; LCR: líquido cefalorraquídeo

se en suero y por técnicas basadas en células (CBA), idealmente en células vivas. Sin embargo, estas técnicas son de difícil realización y requieren laboratorios especializados. Las técnicas basadas en células sobre células fijas re-

sultan una buena alternativa. Las técnicas de ELISA no están recomendadas. En CBA se recomienda la titulación de anticuerpos dividiendo a los pacientes en "claramente positivos" y "positivos débiles".

En los ensayos con células vivas, se considera un resultado claramente positivo aquel que presenta al menos dos diluciones dobles por encima del valor de corte del ensayo. En ensayos con células fijas, se consideran positivos claros aquellos con títulos iguales o superiores a 1:100. Por otro lado, los resultados se interpretan como positivos débiles cuando se encuentran en el rango bajo del ensayo para células vivas o cuando los títulos son al menos de 1:10 pero inferiores a 1:100 en los de células fijas. En los que no se reportan los títulos, se requiere adicionalmente la negatividad para anticuerpos anti-AQP4 y el cumplimiento de los criterios radiológicos complementarios para considerar el diagnóstico de MOGAD.

La muestra para detección de anticuerpos debe realizarse previa al inicio del tratamiento con esteroides, inmunoglobulina (IVIG) o aféresis, ya que estos tratamientos pueden reducir la detección de anticuerpos. Sin embargo, los títulos séricos de MOG-IgG al inicio no tienen un valor pronóstico sólido para la recuperación o la recaída.

La presencia de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo (LCR) es aún controversial. Según el consenso internacional la detección en LCR también debe acompañarse de los criterios adicionales. Un estudio transversal, identificó una prevalencia del 17% de positividad para MOG-IgG exclusivamente en LCR, 22 de 133 pacientes con MOGAD. Cabe destacar que el beneficio diagnóstico del análisis de LCR fue particularmente relevante en pacientes con encefalitis cortical, en quienes la mitad de los casos fueron diagnosticados únicamente a través del LCR, en contraste con los pacientes con neuritis óptica, en los que no se obtuvo ningún diagnóstico exclusivo por esta vía<sup>4</sup>. Un estudio retrospectivo europeo informó una prevalencia del 12% (13 de 255 pacientes) de positividad exclusiva para MOG-IgG en LCR. Esta positividad aislada en LCR fue más frecuente en adultos (22% frente a 3% niños) y se asoció con mayor discapacidad (EDSS > 3) en el último seguimiento, en comparación con los pacientes con MOG-IgG sérica positiva.

### Controversias en factores pronósticos

Existen múltiples publicaciones referentes a factores pronósticos en MOGAD con resultados

diversos. Los niños más grandes y con presentaciones con fenotipo neuritis óptica tienden a tener formas evolutivas recurrentes comparados con niños pequeños con fenotipo ADEM<sup>2</sup>.

El seguimiento con título de anticuerpos resulta controvertido. Existen artículos que refieren que la persistencia de títulos altos en el seguimiento, se asociaban con mayor riesgo de recaída. Sin embargo, en un estudio realizado en pacientes pediátricos, las recaídas ocurrieron en 9/24 (38%) de pacientes que persistían con títulos altos y en 5/38 (13%) que habían negativizado los títulos; sugiriendo que la recaída no estaría asociada solamente a la persistencia de títulos altos. Incluso pacientes que permanecían con anticuerpos negativos en la recaída tuvieron rebrote de títulos y otros no<sup>5</sup>.

A diferencia de la esclerosis múltiple en la cual existe progresión, independientemente de la recaída, la discapacidad en los pacientes MOGAD se asocia al brote al igual que en neuromielitis óptica. Sin embargo, los pacientes con MOGAD tienen eventos menos graves y con mejor recuperación si se comparan los scores de EDSS entre pacientes con MOG y AQP4. Además, en los niños resulta importante hacer un seguimiento del impacto en el neurodesarrollo.

La ganancia de lesiones asintomática también es infrecuente. En un estudio de 182 pacientes pediátricos y adultos con MOG-IgG, a los que se les realizaron imágenes en diferentes momentos desde el inicio de los síntomas, la acumulación de lesiones cerebrales asintomáticas fue poco frecuente (4.1% de los pacientes, 3.6% de las resonancias magnéticas cerebrales). Sin embargo, en este estudio la presencia de dichas lesiones se asoció fuertemente con una recaída posterior<sup>6</sup>. Este punto resulta de importancia a la hora de decidir el seguimiento radiológico de los pacientes con MOGAD. La mayoría con MOGAD presentan resolución radiológica de las lesiones a diferencia de NMO por AQP4 en las cuales la secuela es frecuente.

Es necesario tener mayor tiempo de seguimiento de cohortes grandes para determinar con mayor precisión las formas recurrentes. Una recaída en el primer año del primer brote se asocia con una enfermedad recurrente a futuro. En dos cohortes pediátricas, entre el 17% y el 20% de los 200 pacientes con MOG-IgG

confirmados en el momento de su primer brote, experimentaron recaídas durante un período de observación de 1 a 7 años. El tiempo medio hasta la primera recaída fue de 11 meses, pero algunas recaídas ocurrieron varios años después del brote. En un estudio en el Reino Unido con 183 pacientes con MOG-IgG (68 pediátricos y 115 adultos), el riesgo de recaída a los 4 años fue del 31.7% y a los 8 años del 36.3%. Por lo tanto, el riesgo de recaída existe aún alejado del evento inicial.

## Controversias en tratamiento

### Tratamiento del evento agudo

Según estudios recientes, el tratamiento precoz del evento agudo en pacientes con MOGAD, sería beneficioso teniendo en cuenta el pronóstico a futuro. Un estudio francés que investigó una cohorte de pacientes con MOG-IgG que experimentaron un primer episodio de neuritis óptica (n = 82), demostró que el inicio tardío del tratamiento con esteroides (más allá de diez días) se correlacionó con un mayor riesgo de mala función visual y recuperación anatómica<sup>7</sup>. Un estudio italiano en una población pediátrica (n = 75), encontró que la inmunoterapia temprana y prolongada después de un primer episodio de MOGAD, se asoció con un menor riesgo de un curso de enfermedad recurrente. Según el consenso europeo, el tratamiento del evento agudo debería continuarse con prednisona vía oral a dosis altas 1-2 mg/kg/día de un descenso lento de los esteroides durante 3 meses, ya que existe reagudización asociada a la reducción de la dosis. Estos hallazgos sugieren que la intervención temprana con tratamiento agudo en MOGAD es altamente recomendable, seguido de un descenso lento.

Los corticosteroides de dosis alta, la aféresis y las inmunoglobulinas intravenosas se han propuesto como opciones de tratamiento agudo, con resultados positivos en cada caso. Sin embargo, existen también reportes de casos de nuevos fármacos como potenciales tratamientos para pacientes con eventos graves sin respuesta a tratamientos convencionales; como las terapias dirigidas contra el complemento como eculizumab o terapias dirigidas contra el receptor de interleukina 6 como tocilizumab.

### Tratamiento crónico

El tratamiento crónico de pacientes con MOGAD también resulta controvertido debido a la ausencia de estudios comparativos. La evidencia se limita a estudios de cohorte retrospectivos y recomendaciones de expertos.

Si bien dentro de MOGAD existen fenotipos con mayor tendencia a la recurrencia, un alto porcentaje de pacientes tiene curso monofásico. Es por esto que el consenso europeo recomienda el tratamiento a largo plazo solo en aquellos con formas recurrentes. La excepción para el inicio en el primer evento es en pacientes con episodios de neuritis óptica o mielitis transversa con pobre recuperación, en los cuales un nuevo evento podría resultar devastador (ceguera, limitación o pérdida de la deambulación)<sup>8</sup>.

La molécula de elección una vez decidido el inicio del tratamiento crónico también resulta controversial. Fármacos como rituximab, azatiopina, micofenolato e IVIG, han sido utilizados con resultados diversos. En un estudio en la población pediátrica se observó que el fármaco de elección podría ser la IVIG mensual; sin embargo, existen limitantes también por su costo<sup>9</sup>. Existen estudios que sugieren que el rituximab no sería el fármaco de elección en esta enfermedad<sup>10</sup>. Sin embargo, según el consenso de expertos, cualquiera de estas opciones sería viable como opción de inicio<sup>8</sup>. Existe también experiencia aún limitada con el uso de inhibidores de receptor de IL-6, siendo según algunos reportes, una opción segura y eficaz<sup>11</sup>.

Tampoco existe consenso respecto a la duración del tratamiento crónico en pacientes con MOGAD. Según la recomendación de expertos europeos, podría considerarse una estrategia de desescalamiento progresivo hasta la suspensión del tratamiento tras al menos dos años sin recaídas y con una recuperación funcional adecuada. En caso de recaída, el tratamiento debería reiniciarse<sup>8</sup>.

## Conclusión

MOGAD es una entidad relativamente reciente, cuyo conocimiento ha crecido de manera exponencial en los últimos años. No obstante, aún persisten controversias en diversos aspectos clínicos, en el uso de biomarcadores y en las estrategias terapéuticas. Será fundamental re-

unir cohortes más amplias mediante estudios colaborativos, que incluyan también población pediátrica. Asimismo, es necesario avanzar en el desarrollo de estudios aleatorizados y controla-

dos que permitan generar evidencia más sólida para el manejo de estos pacientes.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Marignier R, Hacoheh Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol* 2021; 20:762-72.
2. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol* 2023; 22:268-82.
3. Chen B, Gomez-Figueroa E, Redenbaugh V, et al. Do early relapses predict the risk of long-term relapsing disease in an adult and paediatric cohort with MOGAD? *Ann Neurol* 2023; 94:508-17.
4. Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, et al. Diagnostic implications of MOG-IgG detection in sera and cerebrospinal fluids. *Brain* 2023; 146:3938-48.
5. Waters P, Fadda G, Woodhall M, et al. Serial anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody analyses and outcomes in children with demyelinating syndromes. *JAMA Neurol* 2020; 77:82-93.
6. Camera V, Holm-Mercer L, Ali AAH, et al. Frequency of new silent MRI lesions in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease and aquaporin-4 antibody neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2137833.
7. Rode J, Pique J, Maarouf A, et al. Time to steroids impacts visual outcome of optic neuritis in MOGAD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023; 94:309-13.
8. Bruijstems AL, Wendel EM, Lechner C, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 - Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 29:41-53.
9. Hacoheh Y, Wong YY, Lechner C, et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol* 2018; 75:478-87.
10. Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: An international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 44:102251.
11. Ringelstein M, Ayzenberg I, Lindenblatt G, et al. Interleukin-6 receptor blockade in treatment-refractory MOG-IgG-associated disease and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 9:e1100.