



Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

Utilidad de los anticuerpos en las enfermedades de la unión neuromuscular: revisión



Valeria L. Salutto^{a,*,1}, Mariana Bendersky^{b,1}, Florencia Aguirre^c, Valeria Alvarez^d, Fabio Barroso^e, Andrés Berardo^f, Mariela Bettini^d, Mariano M. Borrelli^g, Marcelo Chaves^h, Elisa M. Cisnerosⁱ, Eugenia Conti^j, José M. Crespo^k, Marianna Di Egidio^l, Alberto Dubrovsky^m, María Alejandra Figueredoⁿ, Gisella Gargiulo^o, Agustín Jáuregui^p, Paula Landriscina^q, Luciana León Cejas^r, María del Carmen Martínez Perea^s, Laura Pirra^t, Paola Pivetta^u, Cecilia Quarracino^v, María Lucía Rattagan^r, Alejandro Rodríguez^w, Gabriel E. Rodríguez^x, Marcelo Rugiero^y, Belen Tillard^z, Paz Zuberhbulder^{aa}, Ricardo Reisin^{ab,1}, Roberto Rey^{ac,1} y el Grupo de Trabajo de Enfermedades Neuromusculares de la Sociedad Neurológica Argentina

^a Departamento de Neurología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Servicio de Neurología Infantil, Hospital Italiano de Buenos Aires, Instituto Argentino de Investigaciones Neurológicas (IADIN), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, EnyS-CONICET, Buenos Aires, Argentina

^c Sección de Neuroinmunología y Electrofisiología, División de Neurología, Hospital José M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

^d Sección de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^e Sección de Enfermedades Neuromusculares, FLENI, Buenos Aires, Argentina

^f Associate Research Scientist en el H. Houston Merritt Neuromuscular Research Center Department of Neurology, Columbia University Irving Medical Center, New York, Estados Unidos

^g Servicio de Neurología, Hospital Militar Central Cirujano Mayor Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

^h Servicio de Neurología, Hospital San Martín, Paraná, Argentina

ⁱ Servicio de Neurología, Hospital de Agudos Churrua-Visca, Buenos Aires, Argentina

^j Servicio de Neurología, Hospital de Clínicas, Buenos Aires, Argentina

^k Servicio de Neurología, Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina

^l Servicio de Neurología, Hospital Enrique Tornú, Buenos Aires, Argentina

^m Profesor titular de Neurociencias de la Universidad Favaloro, ex profesor adjunto de Neurología de la Universidad de Buenos Aires, Director del Departamento de Neurología y Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Instituto de Neurociencias Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

ⁿ Sección de Neurología, Hospital San Roque, La Plata, Argentina

^o Servicio de Neurología, CEMIC-CONICET, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^p Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

^q Enfermedades Neuromusculares, Instituto de Neurociencias de Buenos Aires (INEBA), Buenos Aires, Argentina

^r Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^s Magíster, Consultorio Enfermedades Neuromusculares Infantojuveniles, Servicio de Neurología, Hospital Rivadavia, Docente adscripta Neurología, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vsalutto@gmail.com (V.L. Salutto).

¹ Autores que contribuyeron en partes iguales en la edición del artículo.

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.08.004>

1853-0028/© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

^t Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Hospital D.F. Santojanni, Buenos Aires, Argentina

^u Servicio de Neurología, Hospital de agudos Churrua-Visca, Hospital Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina

^v Departamento de Neurología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^w Enfermedades Neuromusculares, Instituto de Neurociencias de Buenos Aires, (INEBA), Buenos Aires, Argentina

^x División de Neurología, Hospital José Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

^y Sección de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología de Adultos, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^z Servicio de Neurología y Neurocirugía, Sanatorio de los Arcos, CEMIC, FLENI, Buenos Aires, Argentina

^{aa} Servicio de Neurología, Hospital Alvarez, Buenos Aires, Argentina

^{ab} Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^{ac} Instituto Argentino de Investigación Neurológica, Sanatorio Finochietto, Sanatorio de la Trinidad, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de abril de 2021

Aceptado el 3 de agosto de 2021

On-line el 28 de octubre de 2021

Palabras clave:

Unión neuromuscular

Anticuerpos

Miastenia gravis

Síndrome de Lambert-Eaton

Síndrome de Isaacs

Hiperexcitabilidad del nervio periférico

R E S U M E N

Introducción: La unión neuromuscular es el blanco de diferentes trastornos autoinmunes, dirigidos a distintos canales indispensables para la transmisión de señales neuromusculares, como los canales de calcio y potasio activados por voltaje en la membrana presináptica, y los receptores de acetilcolina en la membrana postsináptica. Los anticuerpos contra estos canales provocan un grupo heterogéneo de enfermedades, como el síndrome de Lambert-Eaton, el síndrome de Isaacs y la Miastenia Gravis. Aunque estas canalopatías comparten algunas características comunes, difieren en las características clínicas, el perfil de anticuerpos, las características neurofisiológicas y los tratamientos. Todos estos trastornos pueden tener tumores asociados.

Objetivo principal: Conocer la utilidad y las limitaciones de la determinación de los anticuerpos relacionados con estas entidades.

Métodos: Revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed-NCBI, SciELO y LILACS. Se describen antígeno, anticuerpo, mecanismo patogénico, frecuencia de su hallazgo, métodos de determinación con su sensibilidad y especificidad, valores de referencia y utilidad en la práctica, clínica y la electrofisiología.

Conclusiones: Los anticuerpos dirigidos a antígenos pre y postsinápticos causan enfermedades cuya manifestación común es la fluctuación de la fuerza muscular. La positividad de los anticuerpos tiene una certeza diagnóstica muy variable, dependiente de diversos factores. Los anticuerpos contra proteínas intracelulares no tienen un rol patogénico dilucidado y algunos son utilizados como marcadores de severidad y pronóstico. Las características clínicas y electrofisiológicas contribuyen a definir fehacientemente el diagnóstico. La autoinmunidad de origen paraneoplásico siempre debe ser descartada. La factibilidad de tratamiento de estos trastornos exige precocidad en el diagnóstico.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Usefulness of the antibodies in the neuromuscular junction diseases: review

A B S T R A C T

Introduction: Some neuromuscular junction proteins, such as voltage-gated calcium and potassium channels on the presynaptic membrane and acetylcholine receptors on the postsynaptic membrane, are the antigenic target of different autoimmune disorders. Antibodies against these channels cause diseases, among which Lambert-Eaton myasthenic syndrome, Isaacs syndrome (pre-synaptic) and myasthenia gravis (post-synaptic) are the most common.

Main: To describe the usefulness and limitations of determining neuromuscular junction antibodies.

Methods: Literature review in PubMed-NCBI, SciELO and LILACS, outlining antibodies and their target antigens, frequency of their finding, mechanism of action, clinical and electrophysiological characteristics, methods of determination with sensitivity and specificity, reference values and practical utility.

Keywords:

Neuromuscular junction

Antibodies

Myasthenia gravis

Lambert-Eaton syndrome

Isaacs syndrome

Peripheral nerve hyperexcitability

Conclusions: At the neuromuscular junction, signal transmission depends on pre- and postsynaptic channels. Antibodies directed to pre- and postsynaptic antigens cause disease whose common manifestation is fluctuation of muscle strength. The positivity of antibodies have a highly variable diagnostic certainty, dependent on diverse factors. Antibodies against intracellular proteins do not have an elucidated pathogenic role and some are used as markers of severity and prognosis. The characteristics clinical and electrophysiological studies help to reliably define the diagnosis. The autoimmunity of paraneoplastic origin must always be ruled out. The feasibility of treatment of these disorders requires early diagnosis.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La unión neuromuscular (UNM) está constituida por el terminal axonal (presináptico), la hendidura sináptica y la fibra muscular (postsináptica) (fig. 1). En la membrana presináptica se encuentran los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC) y los canales de potasio dependientes de voltaje (VGKC). En los pliegues primarios de la membrana postsináptica se encuentran los receptores nicotínicos de acetilcolina (AChR), la proteína tirosina cinasa específica de músculo (MuSK), la proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4) y otras proteínas, mientras que en los pliegues secundarios existe una alta densidad de canales de sodio dependientes de voltaje (VGSC)^{1,2}.

La liberación espontánea de acetilcolina (ACh) desde el terminal axonal genera en el sarcolema un potencial de placa (EPP) en miniatura. Tras la estimulación del nervio motor se produce la apertura de los VGCC y la liberación de una cantidad suficiente de ACh como para que se genere un EPP cuya amplitud sobrepasa el umbral de apertura de los VGSC y origina un potencial de acción muscular que se propaga e induce la contracción de la fibra muscular^{1,2}.

Las enfermedades autoinmunes de la UNM se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos dirigidos a moléculas de la membrana pre o postsináptica que, por diversos mecanismos, impiden que la amplitud del EPP llegue al umbral de disparo del potencial de acción muscular, lo cual se expresa clínicamente como debilidad fluctuante y fatigabilidad^{1,2}.

Objetivos

Objetivo principal

El propósito de este trabajo de revisión es conocer la utilidad y las limitaciones de la determinación de anticuerpos en las enfermedades más frecuentes de la neurotransmisión.

Objetivos secundarios

- Describir los anticuerpos y sus blancos antigénicos localizados en la membrana pre y postsináptica e intracelulares.
- Conocer el mecanismo patogénico de dichos anticuerpos.

- Revisar la frecuencia, los valores de referencia, la sensibilidad y la especificidad de los métodos de determinación de cada anticuerpo.
- Mencionar las manifestaciones clínicas, paraneoplásicas y electrofisiológicas que contribuyen al diagnóstico en cada entidad.

Métodos

Se consultaron las bases de datos PubMed-NCBI, SciELO y LILACS utilizando las palabras clave: unión neuromuscular, anticuerpos, miastenia gravis, Lambert-Eaton, síndrome de Isaacs, hiperexcitabilidad del nervio periférico. Con base en la literatura revisada se realizó una descripción de las características clínicas y electrofisiológicas de cada entidad, así como de cada antígeno, anticuerpo, mecanismo patogénico, frecuencia de su hallazgo, métodos de determinación con su sensibilidad y especificidad, valores de referencia y utilidad en la práctica. En relación con la utilidad de medir los anticuerpos, también se expresa la experiencia de los autores.

Resultados

Enfermedades con anticuerpos dirigidos a estructuras presinápticas (tabla 1)

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE)³ es el resultado de un ataque autoinmune contra los VGCC tipo P/Q de la membrana presináptica, involucrados en la liberación de ACh⁴⁻⁷. Fueron Fukunaga et al. los primeros en plantearlo en 1983. Subsecuentes estudios por Engel, Vincent y Newsom-Davis demostraron la patogenia autoinmune subyacente⁸; otros investigadores confirmaron una reducción de la amplitud del EPP en miniatura, EPP y de la liberación de ACh en el SMLÉ⁹.

Clínica. El SMLÉ es paraneoplásico en el 60% de los casos, principalmente asociado a carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP). Una relación con HLA B8DR3 evidencia una predisposición genética a la autoinmunidad^{5,10}.

En la forma paraneoplásica la edad media de inicio es de 60 años con predominio masculino, mientras que en el SMLÉ primario hay 2 edades pico: a los 35 y a los 60 años.

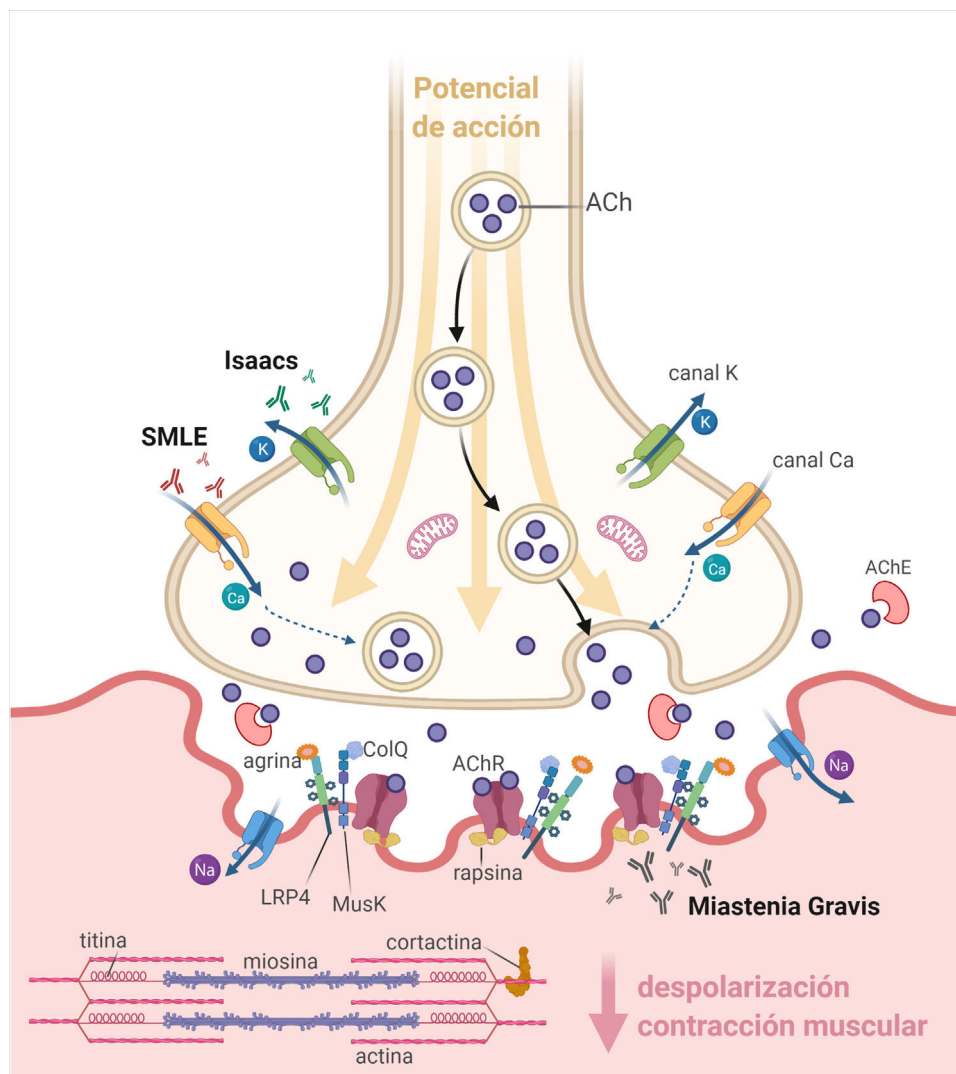


Figura 1 – Unión neuromuscular.

La distribución por edad y sexo en el SMLE primario es similar a la registrada para miastenia gravis (MG)¹¹. Inicia insidiosamente, la debilidad muscular es fluctuante y con una distribución diferente a la de la MG, dado que el tronco y los miembros inferiores están más involucrados. La afectación ocular y el compromiso de los músculos respiratorios son inusuales. Frecuentemente hay compromiso parasimpático, con xerostomía, estreñimiento, impotencia sexual e hipotensión ortostática^{12,13}. Los reflejos están deprimidos, fundamentalmente en los miembros inferiores; al igual que la fuerza, mejoran inmediatamente luego de una contracción voluntaria, esto se evidencia clínica y electrofisiológicamente y se conoce como «fenómeno de facilitación».

Antígeno. El VGCC permite el influjo celular de calcio cuando el potencial de acción nervioso despolariza el terminal axonal. El catión facilita la fusión de la vesícula que almacena ACh al neurolema presináptico y su liberación al espacio sináptico. El canal está constituido por proteínas oligoméricas con una subunidad principal $\alpha 1$ y varias subunidades reguladoras o auxiliares¹⁴. La subunidad $\alpha 1$ del canal P/Q tiene 4 dominios

(I-IV) y cada uno tiene 6 segmentos transmembrana (S1-S6). S4 es sensor de voltaje, S5 y S6 son sensores de calcio (fig. 2). Hay 5 tipos de VGCC: L, P/Q, N, R, T. La presencia de VGCC P/Q en células de Purkinje explica la ataxia en pacientes con SMLE. Los de tipo N son relevantes en el sistema nervioso autónomo¹².

Anticuerpo anticanal de calcio dependiente de voltaje. Los anti-VGCC están presentes en el SMLE primario y paraneoplásico y en la degeneración cerebelosa, fundamentalmente paraneoplásica^{5,12}. Son IgG dirigidos contra la subunidad $\alpha 1$ del VGCC tipo P/Q¹⁴. El 30-40% también tiene anticuerpos contra los canales de tipo N y el 25% contra los de tipo L⁵. Los títulos no se correlacionan con la severidad de la enfermedad. Los VGCC de tipo P/Q se expresan en células de CPCP y esto origina una reacción cruzada con los VGCC presinápticos. El diagnóstico de SMLE suele preceder al diagnóstico de la neoplasia. Los anti-VGCC pueden detectarse en el 3-5% de los pacientes con CPCP sin síntomas neurológicos¹⁵.

Ocasionalmente pueden detectarse anticuerpos que se ligan a sinaptotagmina (involucrada en la fusión de

Tabla 1 – Enfermedades presinápticas

Enfermedad	Anticuerpo	Frecuencia	Mecanismo de acción	Clínica	Neoplasia asociada	Método de determinación	Sensibilidad y especificidad	Utilidad práctica
Síndrome miasténico de Eaton-Lambert	Anti-VGCC	85-90%	Bloqueo e internalización	Debilidad músculos esqueléticos. Fatigabilidad. Disautonomía. Hipo/arreflexia	CPCP (90% de las formas paraneoplásicas) Trastornos linfoproliferativos, carcinomas de páncreas, mama y ovario	RIA IT	RIA S: 88,89% y E: 36,17%	Útil para el diagnóstico en el contexto clínico y electrofisiológico
Síndrome de HNP (de Isaacs) y trastornos relacionados	Anti-complejo VGKC		Bloqueo e internalización	SNP: HNP SNC: encefalitis límbica, crisis dístónicas faciobraquiales SNC y SNP: síndrome de Morvan	Timoma CPCP	RIA Ensayo celular	RIA ≥ 100 pM, S: 90,9% y E: 39,8% ≥ 400 pM, S: 54,5% y E: 85,4%	Útil para el diagnóstico en el contexto clínico y electrofisiológico

CPCP: carcinoma de pulmón de células pequeñas; E: especificidad; HNP: hiperexcitabilidad del nervio periférico; IT: inmunotransferencia; RIA: radioinmunoanálisis; S: sensibilidad; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico; VGCC: canal de calcio dependiente de voltaje; VGKC: canal de potasio dependiente de voltaje.

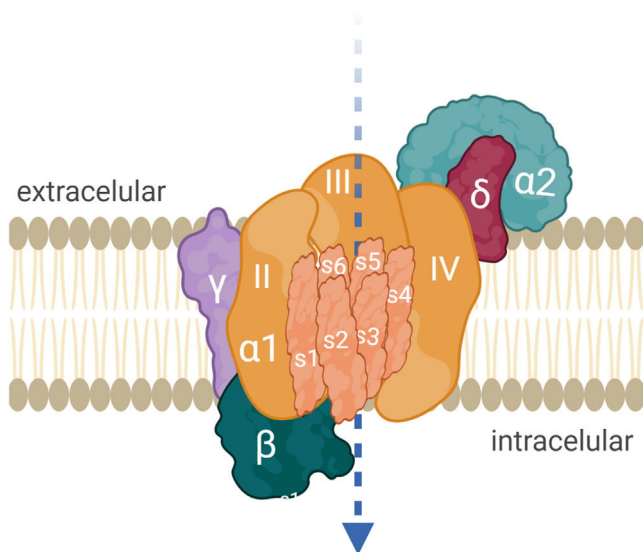


Figura 2 – Canal de calcio dependiente de voltaje.

vesículas)¹⁶ y a SOX-1, proteína relacionada con la génesis tumoral. Este último es positivo en el 67% de los pacientes con SMLE-CPCP¹⁷.

Mecanismo de acción. Los anti-VGCC bloquean el influjo de calcio al terminal presináptico, principalmente por la afinidad hacia los segmentos S5-S6 extracelulares de los dominios II, III y IV, de la subunidad $\alpha 1$ (fig. 2). Los anticuerpos son divalentes, lo cual implica que ambos brazos FAB de la IgG se unen al blanco antigénico y provocan la internalización de

los VGCC¹⁸. No activan el complemento¹⁶. El resultado es la pérdida de canales de calcio funcionalmente disponibles, la reducción del influjo de calcio y finalmente de la liberación de cuantos de ACh. La traducción electrofisiológica es la reducción de la amplitud de los EPP en miniatura y de los EPP, y clínicamente, la debilidad muscular fluctuante con fenómeno de facilitación. La afección de estos receptores también ocurre en neuronas autonómicas.

Los anticuerpos contra sinaptotagmina interfieren en la fusión de las vesículas de ACh al neurolema, paso previo a su liberación¹⁶.

Frecuencia. Los anti-VGCC se detectan en el 85-90% de los pacientes con SMLE y hasta en el 100% de los pacientes con SMLE y CPCP¹⁹.

Métodos de determinación. Mediante radioinmunoanálisis (RIA) de VGCC combinado con ω -conotoxina radiomarcada con ^{125}I . Se utilizan pruebas adicionales para aumentar la especificidad, como la inmunotransferencia²⁰.

Especificidad y sensibilidad. Anti-VGCC por RIA tiene una sensibilidad del 88,89% y una especificidad de 36,17%, esta última es directamente proporcional al título de anticuerpos detectado. Títulos ≥ 1 nmol/L presentan enfermedad neurológica autoinmune con mayor frecuencia que los pacientes con valores intermedios (0,10-0,99 nmol/L) o bajos (0,03-0,10 nmol/L)²⁰.

Utilidad en la práctica. Debido a la baja especificidad del RIA, la presencia de anti-VGCC debe interpretarse con cautela, fundamentalmente con títulos bajos e intermedios, jerarquizando la clínica y la electrofisiología.

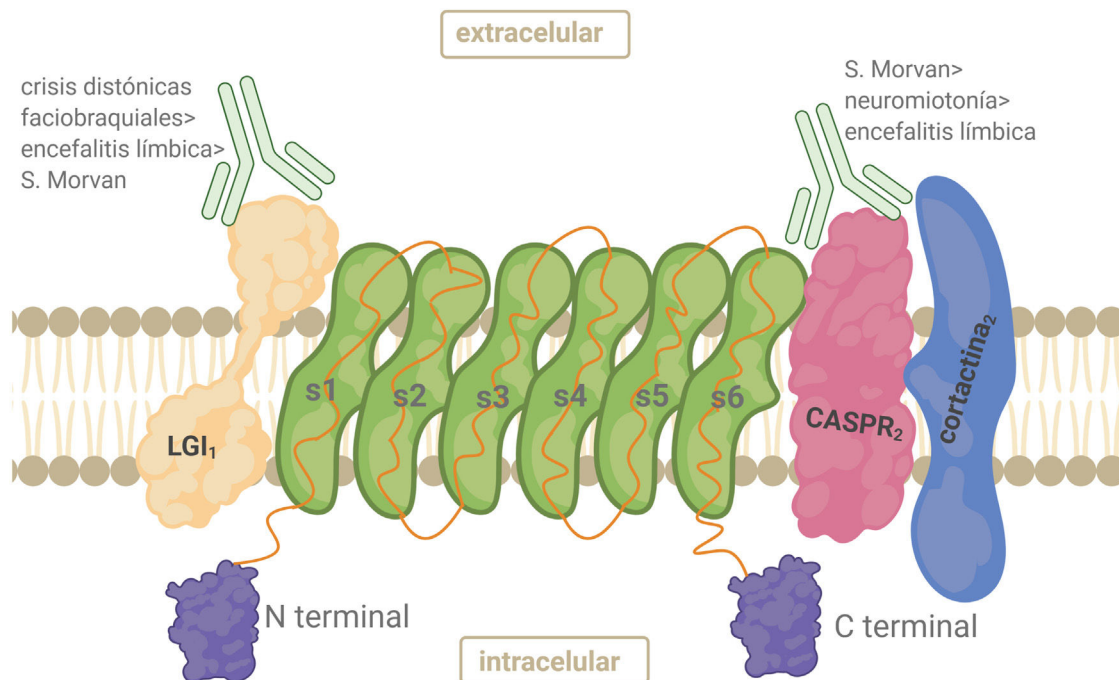


Figura 3 – Complejo canal de potasio dependiente de voltaje.

Se debe considerar que el diagnóstico de SMLE puede preceder a la detección de una neoplasia, fundamentalmente CPCP.

No hay relación entre la positividad de VGCC o SOX-1 y la sobrevida²⁰.

Los anticuerpos dirigidos contra el AChR (AChRA) son encontrados en un ~5-10%²⁰, por lo tanto, el diagnóstico diferencial con MG puede resultar complejo si no contamos con la electrofisiología.

Síndrome de Isaacs (hiperexcitabilidad de nervio periférico) y otros trastornos relacionados con los canales de potasio dependientes de voltaje

Los anticuerpos dirigidos contra el complejo VGKC se asocian con 4 entidades: encefalitis límbica (EL), crisis distónicas faciobraquiales (DFB), síndrome de hiperexcitabilidad de nervio periférico (HNP), neuromiotonía o síndrome de Isaacs y síndrome de Morvan (SM). Este último se caracteriza por encefalitis, con amnesia, insomnio, disautonomía e HNP²¹. Se ha publicado asociación con neoplasia hasta en un 30% de los casos²², siendo con un timoma la más frecuente.

La HNP se asoció por primera vez con anticuerpos contra el VGKC en 1995²³. En 2001, los anti-VGKC fueron hallados en el SM²⁴ y en la EL²⁵, y en el 2008 en las crisis DFB²⁶. En 2010 se describió que estos anticuerpos se ligan también a otras proteínas que conforman un complejo con el canal de potasio propiamente dicho (Kv). Desde entonces se reconoce a todo el complejo VGKC como potencial blanco antigénico²².

Clínica. En esta revisión nos enfocaremos en las manifestaciones neuromusculares.

El síndrome de HNP inicia entre los 15-60 años, la mayoría antes de los 40. Consiste en contracción muscular involuntaria, ondulante y persistente en reposo, dificultad en la

relajación (pseudomiotonía), calambres, fasciculaciones, mioquimias que continúan durante el sueño y debilidad muscular. Puede observarse hipertrofia muscular, dolor e hiperestesia. La disfunción autonómica es frecuente, con hiperhidrosis, rubor, vasodilatación, piloerección y dolor abdominal^{21,27}. El electromiograma característico registra descargas agrupadas en dupletes, tripletes o multipletes, con frecuencia de descarga alta, fibrilaciones y fasciculaciones^{27,28}. Otras enfermedades autoinmunes, como la MG, y neoplasias como el timoma y el CPCP pueden estar presentes.

Antígeno. El complejo VGKC está constituido por el Kv, la proteína 1 inactivada de glioma rica en leucina (LGI1), la proteína 2 asociada a contactina (CASPR2) y contactina-2. LGI1 se expresa principalmente en el SNC. LGI1 forma complejos con Kv1 en las regiones yuxtaparanodal, en el segmento inicial del axón y en las terminales sinápticas. Es una glucoproteína secretada que se une a la superficie celular. La parte N-terminal contiene 3 repeticiones ricas en leucina que funcionan como dominio de unión a proteínas²² (fig. 3). CASPR2 es un miembro de la superfamilia de neurexinas (proteínas transmembrana) implicadas en las interacciones célula-célula dentro del sistema nervioso. CASPR2 sirve como andamio para Kv1.1/ Kv1.2 en la región yuxtaparanodal tanto en el SNP como en el SNC²² (fig. 3).

Los canales iónicos se clasifican en 12 grupos (Kv1-12), se activan por la despolarización y el eflujo de potasio repolariza la membrana²⁶.

Anticuerpos anticomplejo canal de potasio dependiente de voltaje

Los pacientes con HNP y SM tienen predominantemente anticuerpos contra CASPR2, mientras que los anti-LGI1

predominan en DFB y EL^{22,26,27}. Los anticuerpos dirigidos a las subunidades kv1 y a contactina-2 son infrecuentes. Algunos anticuerpos podrían unirse a antígenos del complejo VGKC aún desconocidos, dando un resultado positivo para anti-VGKC pero negativo para anticuerpos LGI1 y CASPR2²⁹.

Anti-LGI1 son de subtipo IgG1 y principalmente IgG4. Los anticuerpos anti-CASPR2 son predominantemente del subtipo IgG1.

Mecanismo patogénico. El mecanismo de estos anticuerpos es parcialmente conocido. Las IgG de los pacientes con HNP se ligan a las proteínas del complejo VGKC, y reducen el número de VGKC sin activación del complemento¹⁵. Bloquean el canal iónico de manera similar a las aminopiridinas²³. Los anticuerpos contra LGI1 y CASPR2 disminuyen la expresión de VGKC³⁰. La atenuación del flujo de potasio a través de la membrana axonal reduce crónicamente el potencial de membrana de reposo, afectando su repolarización con la consecuente hiperexcitabilidad.

Frecuencia. Los anticuerpos anti-CASPR2 se detectan en el 70% de los pacientes con SM, coexistiendo con anti-LGI1 y en el 30% de los pacientes con HNP, siendo en este último los anticuerpos predominantes. Un 40% de los casos de HNP no tiene blanco antigénico definido³¹⁻³³. Anti-LGI1 está presente en un 95% de los casos de crisis DFB y en un 80% de los casos de EL. Son infrecuentes en HNP³². En LCR no suelen detectarse anticuerpos en HNP, mientras que sí en EL y SM.

Métodos de determinación. Se emplea RIA con ¹²⁵I-DTX, un ligando específico de ciertos subtipos Kv1³³. Los sueros positivos se analizan para LGI1, contactina-2, CASPR2 y Kv1 usando ensayo con células transfectadas y fluorescencia. Las determinaciones de LCR de rutina son normales o muestran hiperproteínorrea leve. Su estudio puede ayudar a excluir otros trastornos²⁵.

Valores de referencia. Los resultados se calculan como picomolar de ¹²⁵I-DTX precipitado (valores normales <100 pM). Títulos entre 100 y 400 pM se encuentran en el 35% de las personas mayores, en el 40% de los pacientes con HNP y en algunos casos de SM. Títulos >400 pM son consistentemente registrados cuando hay compromiso del SNC, como en la EL²⁵.

Sensibilidad y especificidad. La sensibilidad y especificidad de los anti-VGKC con un título ≥ 100 pM es de 90,9 y 39,8% para el diagnóstico de HNP, respectivamente, mientras que con un título ≥ 400 pM la sensibilidad es del 54,5% y la especificidad aumenta al 85,4%³⁴. Los títulos bajos (100-400 pM) se pueden encontrar en pacientes con neoplasias y enfermedades neurodegenerativas. Títulos ≥ 400 pM se asocian con EL²⁵.

Utilidad en la práctica

La determinación de estos anticuerpos tiene relevancia en un contexto clínico y electrofisiológico. La especificidad del diagnóstico tiene relación con el título sérico hallado. Además, se puede determinar específicamente anti-LGI1 cuando la clínica es compatible con EL y DFB, y anti-CASPR2 cuando el paciente presenta HNP y timoma.

La positividad de anti-VGKC obliga a descartar neoplasias, fundamentalmente de timo.

Enfermedades con anticuerpos dirigidos a estructuras postsinápticas (tabla 2): Miastenia Gravis

La posibilidad de que la MG fuera autoinmune fue propuesta por Nastuk et al.³⁵. Simpson³⁶ planteó la hipótesis de un anticuerpo contra un receptor de la UNM. Patrick y Lindstrom demostraron que la inmunización contra los AChR inducía una forma de «MG autoinmune experimental»³⁷. El AChRA fue detectado por inmunoprecipitación con ¹²⁵I- α -bungarotoxina³⁸. Los cambios fisiopatológicos de la UNM fueron descritos por Engel y Arahata³⁹ y Drachman⁴⁰.

En el 85% de los pacientes con fenotipo generalizado (MGG) se detectan AChRA⁴¹. En el 38-71% de los pacientes con MGG AChRA negativo se detectan anticuerpos anti-MuSK⁴²⁻⁴⁵. En algunos individuos con MG doble seronegativa (MGdSN), AChRA y anti-MuSK negativos, se han identificado anticuerpos contra la proteína LRP4^{46,47}, antirreceptor de acetilcolina de baja afinidad⁴⁸ y antiagrina, entre otros⁴⁹. Otros anticuerpos contra antígenos extracelulares e intracelulares tienen un rol menos claro en la patogenia de la miastenia y podrían ser biomarcadores⁵⁰. Además de la confirmación del diagnóstico, la identificación de autoanticuerpos es importante para la estratificación en subgrupos de pacientes con MG, los que pueden diferir en sus manifestaciones, pronóstico y terapéutica.

Anticuerpo antirreceptor de acetilcolina

Clínica. La característica particular de la MG es la debilidad fluctuante, que empeora durante el día y con la actividad física y mejora con el reposo. La MG ocular es la forma de presentación más frecuente, limitada a los músculos oculomotores y elevador del párpado, con diplopía y ptosis⁵¹. La MGG se extiende a otros grupos musculares y ocurre dentro de los 2 años subsiguientes en el 80% de los casos^{52,53}. Si comienza antes de los 40 años, el predominio es femenino 3:1 y el timo generalmente es hiperplásico, mientras que en la MG de inicio tardío la relación mujer: hombre es 3:2, el título de AChRA suele ser menor que en el grupo de inicio temprano y el timo está normal o atrófico⁵⁴. El 10-15% de los pacientes tienen un timoma, más prevalente en mayores de 50 años⁵⁵. El 40-50% de los timomas (incidencia 0,13/100.000/año) se asocian a MG⁵⁵. La crisis miasténica ocurre en el 20% de los pacientes con MG y la remisión completa en el 10-20% de los casos⁵⁶. La MG timomatosa se considera una enfermedad más grave y su pronóstico depende principalmente de la terapia inmunosupresora prolongada. El timoma se considera un factor pronóstico negativo debido a una mayor gravedad de los síntomas y a una capacidad de respuesta reducida a los tratamientos de primera línea⁵⁶.

Antígeno. El AChR es una macromolécula pentamérica transmembrana, compuesta por sendas subunidades β , δ y ϵ , y 2 subunidades α en la UNM del adulto (la subunidad ϵ reemplaza a la γ de la placa fetal). Las subunidades del AChR se organizan alrededor de un canal central permeable a cationes. Cada AChR tiene 2 sitios de unión a ACh, dispuestos entre las subunidades α y δ , y α y ϵ . En la subunidad α se encuentra la región

Tabla 2 – Enfermedad postsináptica: miastenia gravis

Anticuerpo	Frecuencia	Isotipo	Mecanismo de acción	Clínica	Enfermedad de timo/neoplasia	Método de determinación	Sensibilidad y especificidad	Utilidad práctica
AChRA	MGG: 85-87% MGO: 50%	IgG1 IgG3 Divalentes, monoespecíficos	Activación del complemento Modulación antigénica Internalización Bloqueo	Debilidad fluctuante Fatigabilidad. Grupo muscular afectado: ocular; bulbar; cervical; miembros; tronco; respiratorio	Hiperplasia de timo/timoma	RIA ELISA Ensayo celular	RIA S: 50% (MGO), 87% (MGG) E: 99,5% ELISA Menor E y S	AChRA por método adecuado es diagnóstico en el 99,5% de los casos
Anti-MuSK	38-71% de las MGG AChRA negativo o seronegativa	IgG4 Monovalentes, bienespecíficos	Bloqueo Interfiere la agrupación de los AChR	Debilidad fluctuante. Patrones: ocular; oculobulbar; pseudomiopático; respiratorio		RIA ELISA Ensayo celular	RIA S: 40% E: 100% ELISA Menor E y S	Anti-MuSK por método adecuado es diagnóstico. Solicitar cuando AChRA es negativo
AChRA baja afinidad	16-20% de las MGG doble negativas, 50% de las MGO doble negativas	IgG1 IgG3	Ídem AChRA	Ídem AChRA	Ídem AChRA	Ensayo celular		Útil en presencia de clínica compatible con MG AChRA y RIA doble negativo
Anti-LRP4	12,7% de las MGdSN	IgG1 IgG2	Activación del complemento Bloqueo: alteración de la agrupación de AChR	Similar a MG AChRA, menor severidad		Ensayo celular de elección ELISA		En presencia de MGdSN
Antiagrina	15% de los pacientes con MGdSN		Inhibición de la interacción agrina-LRP4-rapsina-AChR	Leve a moderada severidad. Asociación con otros anticuerpos		Ensayo celular ELISA Western blot		En presencia de MGdSN. Frecuentemente se asocia a anti-LRP4
Anticortactina	23,7% de los pacientes con MGdSN ocular. También en controles sanos (baja especificidad)		Activación del complemento Modulación antigénica Internalización -Bloqueo	Forma ocular y formas generalizadas leves		ELISA Western blot		Sospecha de MGO de difícil diagnóstico para justificar inicio de tratamiento inmunosupresor
Antimúsculo estriado (anti-RyR y anti-titina)	Anti-RyR: MG timomatosa: 75% MG inicio tardío no timomatosa: 40% Antititina: MG timomatosa: 50-95% inicio temprano MG no timomatosa: 6% inicio temprano; 50-80% inicio tardío		Anti-RyR: Bloqueo del receptor de rianodina Interfiere la liberación de calcio Antititina: Unión a la región inmunogénica (MGT30) de la titina (sarcómero)	Ídem AChRA Mayor severidad clínica	Timoma	Anti-RyR: ELISA Western blot Antititina: RIA ELISA Ensayo celular	Anticuerpos y TAC de tórax: alta sensibilidad y especificidad para detectar timoma	Diagnóstico de timoma y recidiva en timectomizados por timoma, en pacientes con MG AChRA positivo de inicio temprano

AChR: receptor de acetilcolina; anti-RyR: anticuerpo contra el receptor de rianodina; CPCP: carcinoma de pulmón de células pequeñas; E: especificidad; IT: inmunotransferencia; LRP4: proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad; MG: miastenia gravis; MGG: miastenia gravis generalizada; MGdSN: miastenia gravis doble seronegativa; MGO: miastenia gravis ocular; RIA: radioinmunoanálisis; S: sensibilidad; TAC: tomografía axial computarizada.

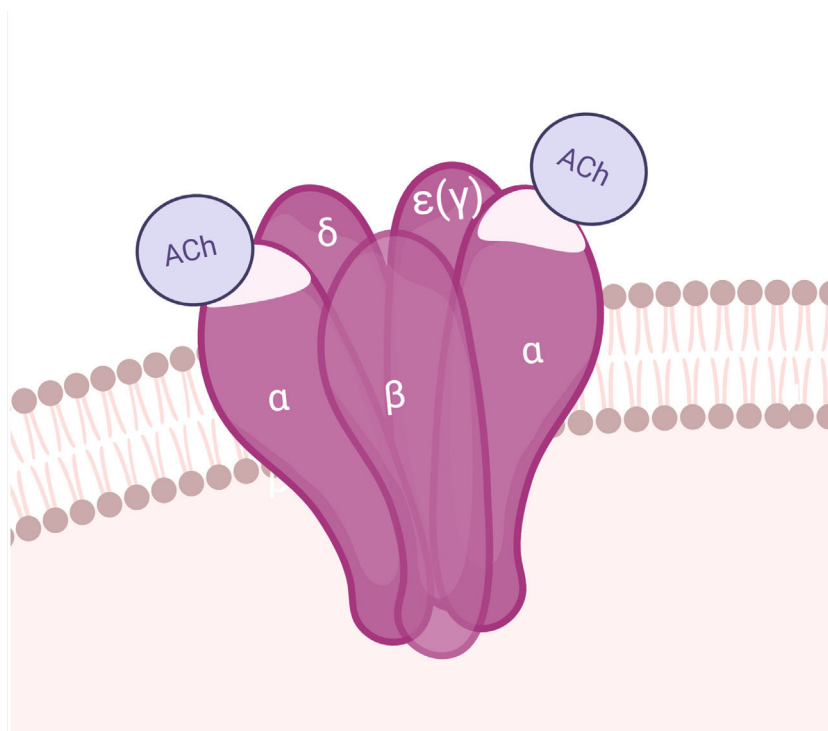


Figura 4 – Receptor de acetilcolina.

inmunogénica principal (MIR)²⁹. La apertura del canal iónico permite el influjo de sodio y la despolarización del sarcolema (figs. 1 y 4).

Anticuerpos. Los AChRA son predominantemente IgG1 e IgG3, divalentes, monoespecíficos, que se unen mayormente a la MIR del AChR y tienen capacidad de activar el complemento⁵⁷.

Mecanismo patogénico:

- Activación del complemento: AChRA IgG1 e IgG3 son los más eficientes para la fijación del complemento. Se activa la vía clásica a partir de la unión del componente C1q al complejo AChRA-receptor, que finaliza con la formación del complejo de ataque en la membrana postsináptica y consecuentemente su destrucción⁵⁷ (fig. 5 a y b).
- Modulación antigénica: los AChRA (IgG) tienen funcionalidad divalente, es decir, pueden unirse a 2 moléculas del AChR diferentes, lo que provoca una internalización acelerada y la degradación de los receptores⁵⁸ (fig. 5 c).
- Bloqueo funcional: los anticuerpos se unen a la subunidad α (MIR) e interfieren con la unión de las moléculas de ACh⁴⁰ (fig. 5 d).

El daño de la membrana postsináptica parece ser el determinante de la disfunción de la UNM⁵⁹.

Frecuencia. Los AChRA están presentes en el 50% de los pacientes con MG ocular y en el 85% de las formas generalizadas⁴¹.

Métodos de determinación. RIA es el método recomendado. ELISA es un método sensible pero las reacciones positivas

débiles requieren confirmación por RIA. El ensayo celular detecta anticuerpos dirigidos contra AChR «agrupados» o AChRA de baja afinidad.

Sensibilidad y especificidad. La determinación de AChRA por RIA posee una sensibilidad del 87% para MGG y del 50% para MG ocular, y una especificidad del 99,5%⁶⁰. La correspondencia entre los niveles de AChRA por ELISA y RIA usando AChR humanos es $r = 0,96$ ⁶¹.

Valores de referencia. Se considera título positivo de AChRA un valor mayor de 0,5 nM/L, intermedio entre 0,2-0,5 y negativo menor de 0,2 nM/L⁴¹. Falsos positivos: gemelos monocigotos, timoma, discinesia tardía, pacientes con artritis reumatoide con penicilamina, pacientes con títulos antitiroideos incrementados, hepatitis, lupus, enfermedad injerto contra huésped y neuromielitis óptica⁶². Es posible detectar la presencia de AChRA en pacientes con timoma sin MG, sin embargo, títulos mayores de 0,3 nM/L previos a la timectomía se asocian con el desarrollo de la enfermedad poscirugía en el 7,6% de los casos⁶³.

Utilidad en la práctica. Es la primera determinación serológica a solicitar. Un AChRA positivo por RIA es diagnóstico de enfermedad en el 99,5% de los casos. La correlación entre la concentración de AChRA y la gravedad de la enfermedad es controvertida, alguna evidencia demuestra que tal relación surge cuando se compara con el título de los anticuerpos dirigidos a MIR, subclase IgG1⁶⁴. Los pacientes con timoma tienen AChRA en casi todos los casos⁵⁶.

Anticuerpo antitirosina cinasa específica de músculo

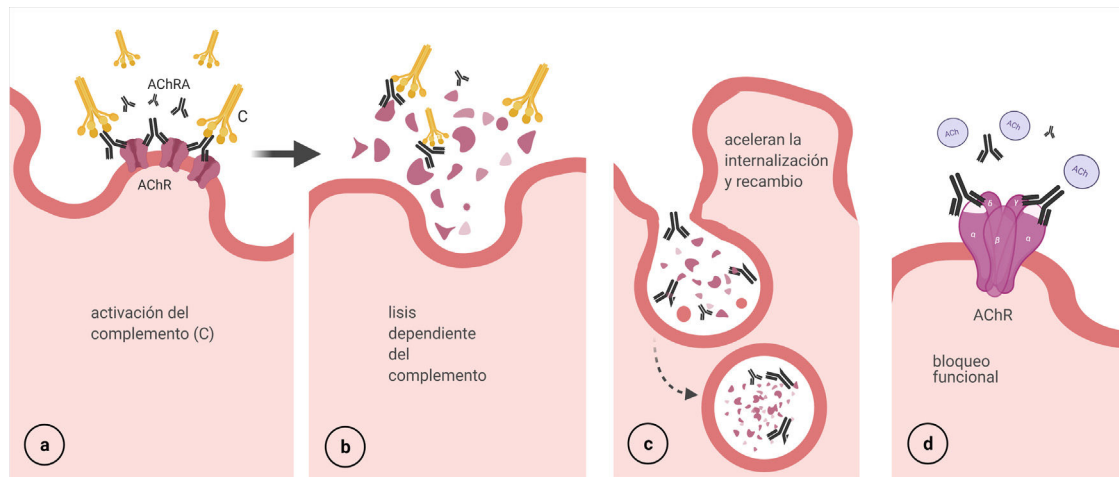


Figura 5 – Anticuerpo dirigido contra el receptor de la acetilcolina, mecanismo de acción.

Clínica. Se han descrito 4 fenotipos asociados con anti-MuSK: oculobulbar, respiratorio, pseudomiopático⁶⁵ y restringido a músculos extraoculares⁶⁶. La afección del centro respiratorio en estos pacientes ha sido demostrada (De Vito y Mazia, en publicación) y estaría en relación con la mayor frecuencia de crisis respiratorias^{44,45}. Se suele observar sarcopenia y atrofia lingual¹³. Otras características son la ausencia de enfermedad del timo y la respuesta especialmente satisfactoria a plasmaféresis⁶⁵ y a rituximab⁶⁷. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa suelen ser menos efectivos o hasta contraproducentes⁴⁵.

Antígeno. MuSK es una proteína de membrana con 3 dominios similares a inmunoglobulinas (Ig-like) en la región extracelular, en donde se une el ligando⁶⁸. Es activada por la agrina de la motoneurona, la cual se une a LRP4; esta aumenta la dimerización de MuSK, dispara la activación de la cinasa, selecciona Dok7 e induce una cascada de señalización que dirige la diferenciación posináptica^{42,69}. Además, MuSK ayuda a anclar la acetilcolinesterasa mediante una hélice de colágeno Q (ColQ)⁶⁹ (fig. 1).

Anticuerpos. Los anticuerpos anti-MuSK son mayormente IgG4, con una baja proporción de IgG1⁷⁰. La IgG4 no activa la cascada del complemento y es escasamente eficiente para reaccionar de forma cruzada con antígenos idénticos, debido a un proceso conocido como intercambio del brazo Fab, lo que resulta en anticuerpos monovalentes y biespecíficos^{71,72} (fig. 6).

Mecanismo patogénico. Bloqueo funcional: anti-MuSK inhibe la interacción entre MuSK-LRP4 a través de la unión al primer dominio Ig-like de MuSK, alterando la agrupación de los AChR. También interfiere la unión MuSK-ColQ, provocando una reducción de la concentración de acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica⁷².

Frecuencia. Los pacientes con anti-MuSK representan el 38-71% de los pacientes con MGG AChRA negativo²⁹. Ensayos celulares demostraron la presencia de anti-MuSK en el 8-13%

de los sueros doble seronegativos⁷³. La coexistencia de los anticuerpos anti-MuSK y AChRA es rara⁷⁴; en Argentina, la frecuencia es del 15% (Mazia et al., datos en publicación).

Métodos de determinación. RIA, ELISA, ensayo celular. RIA es el método recomendado^{42,43}.

Sensibilidad y especificidad. RIA: sensibilidad del 40% y especificidad del 100% en MGG AChRA negativo⁷⁰. ELISA con MuSK recombinante en células transfectadas: sensibilidad del 70% y especificidad de 100% en MGG AChRA negativo⁴².

Valores de referencia. Se considera anti-MuSK positivo valores > 0,05 nM/L.

Utilidad en la práctica. Se debe considerar en pacientes con MG-AChRA negativo. La presencia de anti-MuSK con clínica compatible indica enfermedad. Los títulos de anti-MuSK IgG4 se correlacionan con la severidad de la enfermedad, y se reducen con los tratamientos inmunosupresores⁷⁵.

Anticuerpos dirigidos contra el receptor de acetilcolina de baja afinidad o anticuerpos contra receptores de acetilcolina agrupados

Algunos pacientes con hallazgo negativo de AChRA por RIA tienen un cuadro clínico indistinguible de la MG-AChRA positivo; esto apuntó a la posible existencia de anticuerpos incapaces de unirse a los AChR en solución, pero capaces de unirse a los AChR densamente agrupados, como sucede *in vivo*, en donde pueden unirse divalentemente con receptores adyacentes. Estos anticuerpos se conocen como AChRA de baja afinidad⁵⁷; son IgG1 predominantemente. Provocan bloqueo funcional, activación de complemento y modulación antigénica. La frecuencia es de 16-20% en MGG doble seronegativa y de 50% en MG ocular AChRA negativo²⁹. La clínica es similar a la MG-AChRA positivo, e incluso puede hallarse enfermedad del timo⁷⁶. Para la determinación de estos anticuerpos se utilizan células HEK transfectadas con ADN de subunidades de AChR y rapsina.

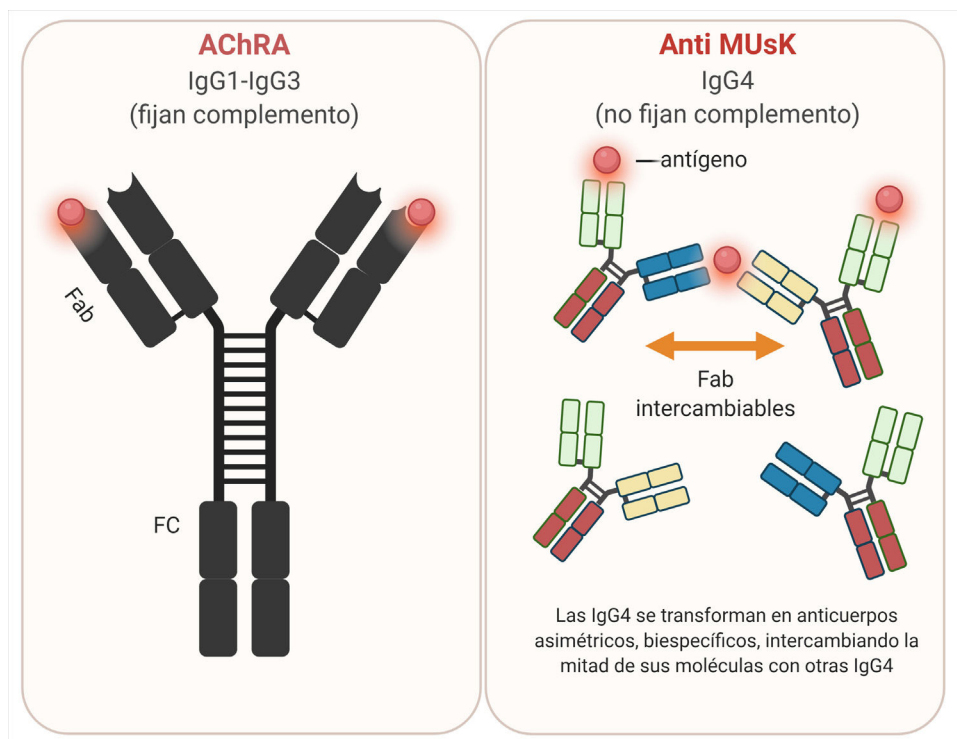


Figura 6 – Anticuerpo dirigido contra el receptor de la acetilcolina y anti-MuSK.

Anticuerpo antiproteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad

Clínica. La clínica de MG anti-LRP4 se asemeja a la MG-AChRA, con manifestaciones leves o moderadas y similar respuesta terapéutica⁴⁶. Una mayor gravedad se observa en los pacientes con combinación de anticuerpos^{46,47}. En los pacientes con MGdSN, anti-LRP4 se combina frecuentemente con antiagrina y el inicio generalizado es más común⁴⁹.

Antígeno. La LRP4 es una proteína transmembrana cuyo dominio extracelular se une a agrina y MuSK⁵⁶. Es fundamental para la activación de MuSK, el agrupamiento de AChR y la correcta conformación de la UNM²⁹ (fig. 1).

Anticuerpos. Los anti-LRP4 son IgG1 e IgG2^{46,47}.

Mecanismo patogénico. Bloqueo funcional de la interacción agrina-LRP4-MuSK. Activación del complemento⁴⁷.

Frecuencia. Corresponden al 12,7% de las MGdSN⁴⁹. Se observa variabilidad entre los diferentes métodos y países, y asociación de anti-LRP4 con AChRA, anti-MuSK⁴⁶ y más comúnmente con antiagrina⁴⁹.

Métodos de determinación. Ensayo celular⁴⁷, citometría de flujo y ELISA⁴⁹.

Valores de referencia. Título positivo > 0,019 nM^{47,49}. Anti-LRP4 y antiagrina se consideran positivos con títulos > 2,5 DE de los controles⁴⁹.

Utilidad en la práctica. Se solicita la determinación de anti-LRP4 en presencia de MGdSN.

Anticuerpos antimúsculo estriado (antititina, antirreceptor de rianodina y otros)

Anticuerpos que aparentemente no contribuyen a la patogenia de la MG, dirigidos contra proteínas intracelulares del músculo estriado, tales como antititina, antirreceptor de rianodina (RyR), antiactina, antimiosina, antitropomiosina, entre otros, pueden detectarse en el suero de pacientes con MG-AChRA positivo⁴³.

Clínica. La presencia de anti-RyR y antititina ha sido correlacionada con una mayor severidad de la enfermedad⁷⁷.

Antígenos. RyR es un canal que libera calcio desde el retículo sarcoplásmico, localizado en la unión con el túbulo T del sarcolema. Hay 3 tipos: RyR₁ (músculo esquelético), RyR₂ (músculo cardíaco) y RyR₃ (cerebro)⁷⁷. Titina es una proteína gigante del miocito (fig. 1) que se extiende a lo largo de todo el sarcómero y provee estabilidad y resistencia pasiva al estiramiento⁷⁸.

Anticuerpos. Los anticuerpos dirigidos contra las proteínas miofibrilares tienen reacción cruzada con células mioides del timo. Se los encuentra en el 80% de los pacientes miasténicos con timoma⁷⁹. La presencia de estos anticuerpos ha sido demostrada en biopsia de músculo de paciente con MG y podrían predecir un severo defecto sobre el desarrollo y la función del músculo⁸⁰.

Mecanismo patogénico. Anti-RyR: inhibe la liberación de calcio uniéndose a la región inmunogénica principal del RyR. Hay anti-RyR que inhiben la interacción entre RyR y dihidropiridina, y en estos casos la severidad de la MG sería mayor⁷⁸.

Antititina: se une a la región inmunogénica principal de la titina, MGT30, próxima a la unión de la banda A y la banda I, y altera el sarcómero. Otro mecanismo es a través de una respuesta inmune celular⁷⁸.

Frecuencia. Anti-RyR: baja frecuencia en la MG de inicio temprano, 40% en la MG de inicio tardío y 75% en la MG con timoma.

Antititina: en el 20-40% de las MG-AChRA positivo. En la MG no timomatosa, en el 6% cuando el inicio es temprano y en el 50-80% cuando el inicio es tardío. En la MG timomatosa de inicio temprano se detecta en el 50-95%²⁹. La ausencia de AChRA aleja la posibilidad de timoma⁷⁹.

Método de detección. Anti-RyR: ELISA, Western blot.

Anti-titina: ELISA, RIPA MGT30 con ¹²⁵I, ensayo celular^{43,79}.

Sensibilidad y especificidad. La combinación de anticuerpos y tomografía de tórax tiene una alta especificidad y sensibilidad para detectar timoma⁵⁵.

Utilidad práctica. La determinación de anticuerpos antititina y anti-RyR es útil para diagnosticar timoma en pacientes con MG-AChRA positivo de inicio temprano y recidiva en timotomizados. Estos anticuerpos también se asocian con una mayor severidad de la enfermedad.

Anticuerpos contra otras proteínas

Otros anticuerpos cuya patogenicidad, especificidad y valor diagnóstico o pronóstico no han sido completamente caracterizados están dirigidos contra las proteínas agrina^{29,49}, cortactina⁵⁰, rapsina²⁹, acetilcolinesterasa, ColQ, colágeno XIII y Kv1.4 presináptico²⁹ (fig. 1). Las principales características se describen en la tabla 2.

Conclusiones

En la unión neuromuscular, la transmisión de señales depende de canales y complejos proteicos, pre y postsinápticos. La autoinmunidad dirigida a estos blancos antigénicos puede ser primaria o paraneoplásica; los tumores de timo y pulmón deben ser particularmente considerados.

El RIA es el método usualmente recomendado para la detección de la mayoría de los anticuerpos. Los métodos basados en ensayo celular son realizados en laboratorios especiales y son requeridos para la determinación de anticuerpos particulares, como los AChRA de baja afinidad.

En todos los casos, la sensibilidad y la especificidad del anticuerpo dependen del método utilizado para su medición. Diversos anticuerpos, tales como los dirigidos a estructuras presinápticas (VGCC y complejo VGKC), poseen una sensibilidad y especificidad en relación con el título sérico.

Algunos de los anticuerpos dirigidos al complejo VGKC se ligan al canal de potasio propiamente dicho, pero,

mayormente, lo hacen a las otras proteínas (CASPR2 y LGI1), y esto se traduce en diferentes fenotipos.

Los anticuerpos dirigidos a la postsinapsis son los más frecuentes en la enfermedad autoinmune de la neurotransmisión, específicamente el AChRA, cuyo mecanismo patogénico es el más conocido. La positividad del AChRA o del anti-MuSK mediante RIA, independientemente del título, indica con elevada certeza el diagnóstico de MG. Se ha demostrado correlación entre la concentración sérica de anti-MuSK y la severidad de la enfermedad. En el caso de los AChRA, no existe un criterio unánime sobre esta correlación.

La ausencia de anticuerpos o un título indeterminado obliga a repetir la serología si la sospecha clínica persiste. La positividad puede aparecer y el título puede cambiar durante la evolución de la enfermedad. La reiteración del RIA es igualmente recomendada en presencia de un timoma con un resultado de AChRA negativo.

El hallazgo de anticuerpos dirigidos a antígenos intracelulares del músculo estriado (titina y RyR) con un AChRA positivo soportan fuertemente el diagnóstico de timoma, más aún si se combinan con la existencia de una imagen anormal en el mediastino. La MG asociada a timoma tiene peor pronóstico.

La utilidad de un anticuerpo como marcador específico de enfermedad requiere criterios estrictos. El conocimiento de la clínica y la electrofisiología es relevante, fundamentalmente cuando la sensibilidad y la especificidad de los anticuerpos son bajas. La disautonomía indica afección presináptica. Mioquimias, fasciculaciones, hiperexcitabilidad y síntomas centrales evidencian anticuerpos contra el complejo VGKC. Los signos de impregnación orientan hacia un cuadro paraneoplásico.

Finalmente, se debe jerarquizar la precocidad con que se hace el diagnóstico, dado que se trata de enfermedades potencialmente tratables y pasibles de remisión.

Conflicto de intereses

El grupo de trabajo no presenta ningún conflicto de intereses en relación con la redacción de este artículo.

Agradecimientos

Agradecemos las ilustraciones a Mariana Bendersky (bio-render.com), del Servicio de Neurología Infantil, Hospital Italiano de Buenos Aires, Instituto Argentino de Investigaciones Neurológicas (IADIN), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, EnyS-CONICET.

BIBLIOGRAFÍA

1. Niks EH, Kuks JBM, Wokke JHJ, Veldman H, Bakker E, Verschuuren JJGM, et al. Pre- and postsynaptic neuromuscular junction abnormalities in musk myasthenia. *Muscle Nerve*. 2010;42:283-8.
2. Ruff RL, Lennon VA. How myasthenia gravis alters the safety factor for neuromuscular transmission. *J Neuroimmunol*. 2008;201:13-20.
3. Lambert EH, Eaton LM. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit. *JAMA*. 1957;163:1117-24.

4. Wirtz PW, Nijhuis MG, Sotodeh M, Willems LNA, Brahim JJ, Putter H, et al. The epidemiology of myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their associated tumours in the northern part of the province of South Holland. *J Neurol*. 2003;250:698–701.
5. Vincent A, Lang B, Kleopa KA. Autoimmune channelopathies and related neurological disorders. *Neuron*. 2006;52:123–38.
6. Protti DA, Reisn R, Mackinley TA, Uchitel OD. Calcium channel blockers and transmitter release at the normal human neuromuscular junction. *Neurology*. 1996;46:1391–6.
7. Uchitel OD, Protti DA, Sanchez V, Cherksey BD, Sugimori M, Llinas R. P-type voltage-dependent calcium channel mediates presynaptic calcium influx and transmitter release in mammalian synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:3330–3.
8. Lang B, Wray D, Newsom-Davis J, Vincent A, Murray N. Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Lancet*. 1981;318:224–6.
9. Losavio A, Muchnik S, Sica REP, Panizza M. Changes in tetrodotoxin-resistant action potentials after passive transfer of myasthenia gravis patient sera. *J Neurol Sci*. 1989;91:345–51.
10. Wirtz PW, Willcox N, Roep BO, Lang B, Wintzen AR, Newsom Davis J, et al. HLA-B8 in patients with the Lambert-Eaton myasthenic syndrome reduces likelihood of associated small cell lung carcinoma. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;998:200–1.
11. Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, Barohn RJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin*. 2018;36:379–94.
12. Crisp SJ, Kullmann DM, Vincent A. Autoimmune synaptopathies. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17:103–17.
13. Farrugia ME, Robson MD, Clover L, Anslow P, Newsom-Davis J, Kennett R, et al. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. *Brain*. 2006;129 Pt 6:1481–92.
14. Van Coevorden-Hameete MH, de Graaff E, Titulaer MJ, Hoogenraad CC, Sillevs Smitt PAE. Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmun Rev*. 2014;13:299–312.
15. Irani SR, Vincent A. Voltage-gated potassium channel-complex autoimmunity and associated clinical syndromes. *Handb Clin Neurol*. 2016;133:185–97.
16. Meriney SD, Tarr TB, Ojala KS, Wu M, Li Y, Lacomis D, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Mouse passive-transfer model illuminates disease pathology and facilitates testing therapeutic leads. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1412:73–81.
17. Sun X, Tan J, Sun H, Liu Y, Guan W, Jia J, et al. Anti-SOX1 antibodies in paraneoplastic neurological syndrome. *J Clin Neurol*. 2020;16:530–46.
18. Spillane J, Ermolyuk Y, Cano-Jaimez M, Lang B, Vincent A, Volynski KE, et al. Lambert-Eaton syndrome IgG inhibits transmitter release via P/Q Ca²⁺ channels. *Neurology*. 2015;84:575–9.
19. Pellkofer HL, Armbruster L, Krumbholz M, Titulaer MJ, Verschuuren JJ, Schumm F, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome differential reactivity of tumor versus non-tumor patients to subunits of the voltage-gated calcium channel. *J Neuroimmunol*. 2008;204:136–9.
20. Zalewski NL, Lennon VA, Lachance DH, Klein CJ, Pittock SJ, Mckeon A. P/Q- and N-type calcium-channel antibodies: Oncological, neurological, and serological accompaniments. *Muscle Nerve*. 2016;54:220–7.
21. Irani SR, Vincent A. Voltage-gated potassium channel-complex autoimmunity and associated clinical syndromes. *Hand Clin Neurol*. 2016;133:185–97.
22. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010;133:2734–48.
23. Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, Leys K, Zheng W, van den Berg RJ, et al. Acquired neuromyotonia: Evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves. *Ann Neurol*. 1995;38:714–22.
24. Morvan AM. De la chorée fibrillaire. *Gaz Hebd Med Chir*. 1890;27:173–200.
25. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar B, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: A potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004;127:701–12.
26. Irani S, Lang B. Autoantibody-mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmunity*. 2008;41:55–65.
27. Huang K, Luo YB, Yang H. Autoimmune channelopathies at neuromuscular junction. *Front Neurol*. 2019;10:516.
28. Katiirji B. Peripheral nerve hyperexcitability. *Handb Clin Neurol*. 2019;161:281–90.
29. Lazaridis K, Tzartos SJ. Autoantibody specificities in myasthenia gravis; implications for improved diagnostics and therapeutics. *Front Immunol*. 2020;11:212.
30. Arimura K, Arimura Y, Ng A, Uehara A, Nakae M, Osame M, et al. The origin of spontaneous discharges in acquired neuromyotonia. A Macro EMG study. *Clin Neurophysiol*. 2005;116:1835–9.
31. Rubio-Agusti I, Perez-Miralles F, Sevilla T, Muelas N, Chumillas MJ, Mayordomo F, et al. Peripheral nerve hyperexcitability: A clinical and immunologic study of 38 patients. *Neurology*. 2011;76:172–8.
32. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, et al. Morvan syndrome: Clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol*. 2012;72:241–55.
33. Irani SR, Vincent A. Voltage-gated potassium channel-complex autoimmunity and associated clinical syndromes. En: Pittock SJ, Vincent A, editores. *Autoimmune Neurology*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Elsevier; 2016. p. 185–97.
34. Jammoul A, Shayya L, Mente K, Li J, Rae-Grant A, Li Y. Clinical utility of seropositive voltage-gated potassium channel-complex antibody. *Neurol Clin Pract*. 2016;6:409–18.
35. Nastuk WL, Strauss AJ, Osserman KE. Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. *Am J Med*. 1959;26:394–409.
36. Simpson JA. Myasthenia gravis: A new hypothesis. *Scott Med J*. 1960;5:419–36.
37. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*. 1973;180:871–2.
38. Lindstrom J. An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1977;7:36–43.
39. Engel AG, Arahata K. The membrane attack complex of complement at the endplate in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;505:326–32.
40. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1994;330:1797–810.
41. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: Results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:1246–52.
42. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. 2001;7:365–8.
43. Huda S, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Jacobson L, de Rosa A, et al. IgG-specific cell-based assay detects potentially pathogenic MuSK-Abs in seronegative MG. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4:e357.

44. Oh SJ. Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis current status. *J Clin Neurol.* 2009;5:53.
45. Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol.* 2010;23:530-5.
46. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmear B, Lewis RA, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 2012;69:445-51.
47. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2011;69:418-22.
48. Leite MI, Waters P, Vincent A. Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity.* 2010;43:371-9.
49. Rivner MH, Quarles BM, Pan J, Yu Z, Howard JF Jr, Corse A, et al. Clinical features of LRP4/agrin-antibody-positive myasthenia gravis: A multicenter study. *Muscle Nerve.* 2020;62:333-43.
50. Illa I, Cortés-Vicente E, Martínez MÁ, Gallardo E. Diagnostic utility of cortactin antibodies in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1412:90-4.
51. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2008;37:141-9.
52. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 2003;60:243-8, <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.60.2.243>.
53. Wong SH, Huda S, Vincent A, Plant GT. Ocular myasthenia gravis: Controversies and updates. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14:421.
54. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: Emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009;8:475-90.
55. Yu L, Zhang XJ, Ma S, Jing Y, Li F, Krasna MJ. Different characteristics of thymomas with and without myasthenia gravis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:94-8.
56. Maggi L, Andreetta F, Antozzi C, Baggi F, Bernasconi P, Cavalcante P, et al. Thymoma-associated myasthenia gravis: Outcome, clinical and pathological correlations in 197 patients on a 20-year experience. *J Neuroimmunol.* 2008;201-202:237-44.
57. Howard JF Jr. Myasthenia gravis: The role of complement at the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1412:113-28.
58. Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Michelson JD, Hoffman GJ. Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N Engl J Med.* 1978;298:1116-22.
59. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet.* 2001;357:2122-8.
60. Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: A clinical-immunological update. *J Neurol.* 2016;263:826-34.
61. Martino G, Twaddle G, Brambilla E, Grimaldi LM. Detection of anti-acetylcholine receptor antibody by an ELISA using human receptor from a rhabdomyosarcoma cell line. *Acta Neurol Scand.* 1994;89:18-22.
62. Apiwattanakul M, McKeon A, Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA. Eliminating false-positive results in serum tests for neuromuscular autoimmunity. *Muscle Nerve.* 2010;41:702-4.
63. Mineo TC, Tamburrini A, Schillaci O, Ambrogi V. Onset and evolution of clinically apparent myasthenia gravis after resection of non-myasthenic thymomas. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;30:222-7.
64. Masuda T, Motomura M, Utsugisawa K, Nagane Y, Nakata R, Tokuda M, et al. Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:935-40.
65. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Lo Monaco M, Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain.* 2003;126 Pt 10:2304-11.
66. Caress JB, Hunt CH, Batish SD. Anti-MuSK myasthenia gravis presenting with purely ocular findings. *Arch Neurol.* 2005;62:1002-3.
67. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology.* 2012;78:189-93.
68. Burden SJ, Yumoto N, Zhang W. The role of MuSK in synapse formation and neuromuscular disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5:a009167.
69. Cartaud A, Storchlic L, Guerra M, Blanchard B, Lambergeon M, Krejci E, et al. MuSK is required for anchoring acetylcholinesterase at the neuromuscular junction. *J Cell Biol.* 2004;165:505-15.
70. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2004;55:580-4.
71. Klooster R, Plomp JJ, Huijbers MG, Niks EH, Straasheijm KR, Detmers FJ, et al. Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in mice. *Brain.* 2012;135:1081-101.
72. Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, Niks EH, Friese MB, Straasheijm KR, et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:20783-8.
73. Tsonis AI, Zisimopoulou P, Lazaridis K, Tzartos J, Matsigkou E, Zouvelou V, et al. MuSK autoantibodies in myasthenia gravis detected by cell based assay-A multinational study. *J Neuroimmunol.* 2015;284:10-7.
74. Díaz-Manera J, Rojas-García R, Gallardo E, Juárez C, Martínez-Domeño A, Martínez-Ramírez S, et al. Antibodies to AChR MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3:405-10.
75. Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Ciaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: Correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology.* 2006;67:505-7.
76. Vincent A, Waters P, Leite MI, Jacobson L, Konecny I, Cossins J, et al. Antibodies identified by cell-based assays in myasthenia gravis and associated diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1274:92-8.
77. Skeie GO, Romi F. Paraneoplastic myasthenia gravis: Immunological and clinical aspects. *Eur J Neurol.* 2008;15:1029-33.
78. Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Titin and ryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2006;183:19-23.
79. Choi Decroos E, Hobson-Webb LD, Juel VC, Massey JM, Sanders DB. Do acetylcholine receptor and striated muscle antibodies predict the presence of thymoma in patients with myasthenia gravis? *Muscle Nerve.* 2014;49:30-4.
80. Beutner EH, Fazekas G, Scott A, Witebsky E. Direct fluorescent antibody studies of gamma globulin localization in muscle of patients with myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1966;135:588-600.