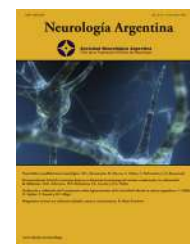




Sociedad Neurológica Argentina  
Filial de la Federación Mundial  
de Neurología

# Neurología Argentina

[www.elsevier.es/neurolarg](http://www.elsevier.es/neurolarg)



## Revisión

# Utilidad de la identificación de anticuerpos en neuropatías periféricas, neuronopatías y ganglionopatías: revisión

Ricardo C. Reisin<sup>a,\*</sup>, Valeria L. Salutto<sup>b</sup>, Florencia Aguirre<sup>c</sup>, Valeria Alvarez<sup>d</sup>, Fabio Barroso<sup>e</sup>, Mariana Bendersky<sup>f</sup>, Andrés Berardo<sup>g</sup>, Mariela Bettini<sup>d</sup>, Mariano M. Borrelli<sup>h</sup>, Marcelo Chaves<sup>i</sup>, Elisa M. Cisneros<sup>j</sup>, Eugenia Conti<sup>k</sup>, José M. Crespo<sup>l</sup>, Mariana di Egidio<sup>m</sup>, María Alejandra Figueredo<sup>n</sup>, Gisella Gargiulo<sup>o</sup>, Agustín Jáuregui<sup>p</sup>, Paula Landriscina<sup>q</sup>, Luciana León Cejas<sup>r</sup>, María del Carmen Martínez Perea<sup>s</sup>, Laura Pirra<sup>t</sup>, Paola Pivetta<sup>u</sup>, Cecilia Quarracino<sup>v</sup>, María Lucía Rattagan<sup>r</sup>, Roberto Rey<sup>w</sup>, Alejandro Rodríguez<sup>q</sup>, Gabriel E. Rodríguez<sup>x</sup>, Marcelo Rugiero<sup>y</sup>, Belen Tillard<sup>z</sup>, Paz Zuberhbuler<sup>aa</sup>  
y Grupo de Trabajo de Enfermedades Neuromusculares de la Sociedad Neurológica Argentina

<sup>a</sup> Jefe del Servicio de Neurología, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Subjefa del Departamento de Neurología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari-Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Sección de Neuroinmunología y Electrofisiología, División Neurología, Hospital José M Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

<sup>d</sup> Sección de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>e</sup> Jefe de Sección de Enfermedades Neuromusculares, FLENI, Buenos Aires, Argentina

<sup>f</sup> 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

<sup>g</sup> Associate Research Scientist en el H. Houston Merritt Neuromuscular Research Center, Department of Neurology, Columbia University Irving Medical Center, Nueva York, Estados Unidos

<sup>h</sup> Servicio de Neurología, Hospital Militar Central Cirujano Mayor Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

<sup>i</sup> Servicio de Neurología, Hospital San Martín de Paraná, Paraná, Entre Ríos, Argentina

<sup>j</sup> Servicio de Neurología, Hospital de Agudos Churruca-Visca, Buenos Aires, Argentina

<sup>k</sup> Servicio de Neurología, Hospital Clínicas Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>l</sup> Servicio de Neurología, Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina

<sup>m</sup> Servicio de Neurología, Hospital Enrique Tornú, Buenos Aires, Argentina

<sup>n</sup> Sección de Neurología, Hospital San Roque, La Plata, Buenos Aires, Argentina

<sup>o</sup> Servicio de Neurología, CEMIC-CONICET, UBA, Buenos Aires, Argentina

<sup>p</sup> Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

<sup>q</sup> Enfermedades Neuromusculares, Instituto de Neurociencias Buenos Aires (INEBA), Buenos Aires, Argentina

<sup>r</sup> Servicio de Neurología, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rcreisin@intramed.net](mailto:rcreisin@intramed.net) (R.C. Reisin).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.01.004>

1853-0028/© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<sup>s</sup> Mgter. Consultorio de Enfermedades Neuromusculares Infantojuveniles, Servicio de Neurología, Hospital Rivadavia. Docente Adscripta Neurología, UBA, Buenos Aires, Argentina

<sup>t</sup> Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Hospital D.F. Santojanni, Buenos Aires, Argentina

<sup>u</sup> Servicio de Neurología, Hospital de Agudos Churrucá-Visca. Hospital Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina

<sup>v</sup> Servicio de Neurología, Instituto de Investigaciones Médicas A Lanari, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>w</sup> Instituto Argentino de Investigación Neurológica, Sanatorio Finochietto, Sanatorio de la Trinidad, Buenos Aires, Argentina

<sup>x</sup> División de Neurología, Hospital José Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

<sup>y</sup> Jefe de la Sección de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología de Adultos, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>z</sup> Servicio de Neurología y Neurocirugía, Sanatorio de los Arcos. CEMIC. FLENI, Buenos Aires, Argentina

<sup>aa</sup> Servicio de Neurología, Hospital Alvarez, Buenos Aires, Argentina

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de septiembre de 2019

Aceptado el 23 de enero de 2020

On-line el 4 de abril de 2020

Palabras clave:

Síndrome Guillain-Barré

Polineuropatía inflamatoria

desmielinizante crónica

Gammapatía monoclonal

Ganglionopatía

Anticuerpos antigangliósidos

Anticuerpos paranodales

Anticuerpos anti-Hu

## R E S U M E N

**Introducción:** En los últimos años la identificación de anticuerpos y gammapatías monoclonales ha permitido comprender la fisiopatología y favorecer el diagnóstico y tratamiento de una multiplicidad de neuropatías inmunomediadas.

**Objetivo:** Describir los anticuerpos de mayor relevancia clínica en las neuropatías, ganglionopatías y neuronopatías inmunomediadas caracterizando en cada caso su valor fisiopatológico o diagnóstico, así como la sensibilidad y especificidad de los métodos utilizados para su determinación.

**Desarrollo:** Se analizarán los anticuerpos identificados en 1) síndrome de Guillain-Barré; 2) polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (PDIC), 3) neuropatía motora con bloqueo multifocal (NMM); 4) CANOMAD (neuropatía atáxica crónica, oftalmoplejía, proteína IgM monoclonal, aglutininas frías y anticuerpos disialosil); 5) ganglionopatías y neuronopatías y la utilidad de identificar las gammapatías monoclonales.

**Conclusiones:** Los anticuerpos y las gammapatías monoclonales son herramientas que han permitido mejorar el diagnóstico y la comprensión fisiopatológica de las neuropatías inmunomediadas y algunas criptogénicas, así como orientar el tratamiento más adecuado.

© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Usefulness of the identification of antibodies in peripheral neuropathies, neuronopathies and ganglionopathies: review

### A B S T R A C T

**Introduction:** Over the last several years the identification of both antineural antibodies and monoclonal gammopathies allowed a better understanding of pathophysiology and improvement in the diagnosis and treatment of many different immune mediated neuropathies.

**Objective:** To describe the antineural antibodies of greater clinical utility in the diagnosis of immune mediated neuropathies and neuronopathies. In each case we underline their value in either the pathophysiology or diagnosis of these disorders as well as the sensitivity and specificity of the diagnostic techniques currently in use.

**Development:** We will review the antibodies identified in 1) Guillain-Barré syndrome; 2) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP); 3) Multifocal motor neuropathy (MMN); 4) Chronic Ataxic Neuropathy Ophthalmoplegia M-protein Agglutination Disialosyl antibodies syndrome (CANOMAD); 5) Ganglionopathies and Neuropathies and the value of identifying monoclonal gammopathies.

**Conclusions:** The antibodies and monoclonal gammopathies are useful tools in both the diagnosis and understanding of the mechanisms involved in immune mediated and cryptogenic neuropathies and orienting treatment.

© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El sistema inmune es capaz de diferenciar entre componentes de nuestro organismo y moléculas extrañas, siendo una de sus principales funciones evitar los efectos deletéreos de agentes patógenos. Sin embargo, en algunos huéspedes predispuestos, esta actividad, al principio protectora, puede desencadenar una respuesta inmunitaria exagerada contra antígenos propios y generar una enfermedad autoinmune. Los procesos autoinmunes requieren de la combinación de una predisposición genética, la presencia de factores ambientales desencadenantes o condicionantes y la desregulación inmunitaria con pérdida de los mecanismos de tolerancia<sup>1-3</sup>.

En el sistema nervioso periférico la barrera hemato-nerviosa mantiene separado al sistema inmunitario. En algunas circunstancias la barrera se interrumpe y factores tanto humorales como celulares pueden acceder y originar enfermedades neuromusculares inmunológicamente mediadas<sup>1</sup>. Estas enfermedades comprenden los trastornos del nervio, unión neuromuscular y músculo<sup>2</sup>.

La identificación de los anticuerpos dirigidos contra el receptor nicotínico de acetilcolina (AChRA) lideró el camino en la descripción de una amplia variedad de autoanticuerpos que resultan útiles para el diagnóstico, clasificación y pronóstico de estos desórdenes<sup>2,4,5</sup>. La descripción posterior de anticuerpos tales como anti-tirosina quinasa específica de músculo (anti-MuSK), anticuerpos contra estructuras nodales, paranodales y anticuerpos antisintetasa fue crítica para la detección de distintos fenotipos dentro de los síndromes clínicos clásicos<sup>2,5,6</sup>.

Los anticuerpos son inmunoglobulinas, generalmente del tipo IgG, que pueden estar involucradas directamente en la fisiopatología o solo ser marcadores con una importancia incierta en la patogénesis. Un anticuerpo tiene actividad patogénica si cumple con los criterios de unión a estructuras específicas produciendo cambios patognomónicos, inducción de tales cambios en cultivo celular y transferencia de enfermedad a animales de experimentación. En general, solo una proporción es realmente patogénica, por lo que en muchas ocasiones el título del anticuerpo no se correlaciona con la severidad de la enfermedad. Otros factores tales como especificidad del epítipo e isotipo contribuyen a la capacidad patogénica de cada autoanticuerpo<sup>1,3</sup>.

Las pruebas serológicas para la determinación de anticuerpos se han expandido en función del descubrimiento de las etiologías autoinmunes<sup>2,5</sup>.

El presente trabajo provee una revisión de las neuropatías inmunomediadas haciendo foco en el anticuerpo y fenotipo asociado, metodología para la determinación y su utilidad en la práctica clínica habitual.

## Métodos

Se consultaron las bases de datos PubMed-NCBI y Lilacs utilizando las palabras: anticuerpos y Guillain-Barré, CIDP, neuropatía motora multifocal, CANOMAD, ganglionopatía, neuronopatía y gammapatía monoclonal.

Se analizó en cada caso la historia de la identificación del anticuerpo, su modo de detección y el valor clínico de los mismos.

## Detección de los anticuerpos

Los métodos básicos para la detección de anticuerpos en suero son el radioinmunoanálisis (RIA), el ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA), inmunofluorescencia indirecta (IFI), Western blot, ensayos celulares. El RIA utiliza antígeno purificado parcialmente marcado con material radioactivo. El suero del paciente se mezcla con el antígeno marcado y se adicionan anticuerpos dirigidos a anticuerpos humanos, los cuales provocan la precipitación de los complejos antígeno marcado-anticuerpo. El precipitado es sometido a un contador de radioactividad, lo cual permite la cuantificación de anticuerpos séricos dirigidos contra el antígeno objetivo<sup>3</sup>. El método ELISA implica inmovilización del antígeno en un plato de microtitulación al que se adiciona el suero del paciente permitiendo la unión, y luego se agrega un anticuerpo secundario que reconoce al anticuerpo del paciente asociado con una enzima. Finalmente, el agregado de un sustrato para dicha enzima lleva a la producción de un precipitado coloreado. Una dilución serial del suero del paciente provee el título de anticuerpos (mayor dilución, mayor concentración de anticuerpos)<sup>3</sup>. La IFI requiere cultivo celular o una fracción de tejido como fuente de antígeno. La determinación del antígeno antinuclear es un ejemplo de esta metodología. El suero del paciente es adicionado a líneas celulares epiteliales humanas. Luego se agregan anticuerpos marcados con fluorescencia que se unen a anticuerpos humanos. La preparación es observada con microscopio de fluorescencia. El patrón de tinción y la dilución en la cual la unión es apreciada son informados en el resultado<sup>3</sup>.

El método Western blot comprende el aislamiento de muestras proteicas y se basa en la separación en función del peso molecular en un gel de electroforesis. Las proteínas en gel son transferidas a una membrana. Se agrega un anticuerpo específico dirigido a la proteína bajo estudio. Luego de la incubación, un segundo anticuerpo es agregado para identificar el primero, generalmente asociado a una enzima para cuantificar la reacción<sup>3</sup>. En el ensayo con cultivos celulares, la prueba celular detecta anticuerpos dirigidos contra, por ejemplo, AChR «agrupados». Mediante este ensayo celular se detectan anticuerpos dirigidos contra los AChR agrupados en aproximadamente el 50% de los individuos miasténicos con AChRA RIA negativo<sup>4,5</sup>.

## Anticuerpos antigangliósidos y síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polirradiculoneuropatía de etiología autoinmune postinfecciosa y de curso monofásico caracterizada por la presencia de debilidad muscular simétrica de instalación aguda (4 semanas) asociada a arreflexia y trastornos sensitivos distales en las extremidades<sup>7</sup>. Es frecuente el compromiso de pares craneales

**Tabla 1 – Variantes clínicas del síndrome de Guillain-Barré y los anticuerpos asociados más frecuentemente**

Variante clínica	Anticuerpos asociados
Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (AIDP en inglés)	Desconocido
Neuropatía axonal motora y sensitiva (AMSAN en inglés)	GM1, GM1b, GD1a
Neuropatía axonal motora aguda (AMAN en inglés)	GM1, GM1b, GD1a, GalNac-GD1a
Neuropatía sensitiva aguda	GD1b
<i>Variantes focales</i>	
Síndrome de Miller-Fisher	GQ1b, GT1a
Variante faringobraquial	GT1a
<i>Síndromes de superposición</i>	
Miller-Fisher/Guillain-Barré	GQ1b, GM1, GM1b, GD1a, GalNac-GD1a

y en el 20% de los pacientes el cuadro evoluciona a insuficiencia respiratoria. Se han descrito diferentes variantes (tabla 1), la más frecuente es la llamada polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP, por sus siglas en inglés). Su incidencia es de 0,6 a 4 casos por 100.000 por año en todo el mundo<sup>8</sup>. Existen variantes axonales asociadas a anticuerpos antigangliósidos y el síndrome de Miller-Fisher, caracterizado por oftalmoplejía, ataxia y arreflexia.

### Fisiopatología

Los mecanismos involucrados en la AIDP no están del todo dilucidados, se desconocen los antígenos asociados a la mielina de los nervios periféricos que median respuestas autoinmunes. En las formas axonales el ataque autoinmunitario está dirigido hacia la porción oligosacárida de glicolípidos de la membrana axonal denominados gangliósidos. La estructura química de los oligosacáridos expresados en la membrana de los microorganismos es muy similar a la de los gangliósidos humanos, por lo que este mecanismo de «mimetismo molecular» estimula a células B a producir anticuerpos que se fijan sobre estos gangliósidos ubicados en la periferia de los nodos de Ranvier<sup>9</sup> (fig. 1). Esto genera activación de complemento, formación del complejo de ataque de membrana y la disrupción de los canales de sodio dependientes de voltaje ubicados en el nodo<sup>10</sup>. La pérdida de la arquitectura normal del nodo de Ranvier hace que la conducción nerviosa se vea afectada con la consiguiente aparición de bloqueos de conducción<sup>11</sup> y debilidad muscular, así como la entrada de macrófagos al espacio periaxonal, dañando los axones.

### Características e historia de la identificación de los gangliósidos

La primera descripción de la presencia de anticuerpos circulantes contra glucoesfingolípidos (gangliósidos) en pacientes con SGB fue en 1988 en una serie de casos con 26 pacientes, de los cuales 5 presentaban respuesta de tipo IgG contra LM1 y su hexosa analógica Hex-LM1, 2 contra GD1b (IgG) y 2 más contra GD1a y GT1b (IgM)<sup>12</sup>. Los títulos de anticuerpos en estos casos disminuyeron con la mejoría clínica. Los glucoesfingolípidos están compuestos por una ceramida (N-aciladaesfingosina) unida a uno o más azúcares (hexosas) y a un número variable de moléculas de ácido siálico<sup>13</sup> (fig. 2). La ceramida hidrófoba está inmersa en la membrana lipídica y la estructura hidrofílica de carbohidratos se expone extracelularmente, en las membranas plasmáticas, actuando como antígeno. Los

gangliósidos más conocidos son GM1, GD1a, GD1b y GT1b. Pertenecen a la serie G1, donde G significa gangliósido. Los 4 principales gangliósidos difieren con respecto al número y la posición de sus ácidos siálicos, donde M, D y T representan mono-, di- y grupos tri-sialosilo. Los gangliósidos tienen una distribución extensa en todos los tejidos predominando en el sistema nervioso, particularmente en los paranodos, en las terminales presinápticas del axolema y en las regiones adaxonal y axolema internodal<sup>14</sup>. Se ubican en la cara externa de las membranas celulares, por lo que carecen de respuesta intracelular directa. El isotipo IgG es el asociado a las diferentes variantes de SGB. Las asociaciones clínico-serológicas demostradas se resumen en la tabla 1. Los anticuerpos GM1b (IgG) tienen una asociación más frecuente entre la infección precedente con *Campylobacter jejuni* y la variante axonal (AMAN). Presentan un curso más rápido, severo, con debilidad distal predominante y con recuperación más lenta. Los anticuerpos anti-GQ1b se asocian al síndrome de Miller-Fisher y a la encefalitis de Bickerstaff<sup>7,15,16</sup>.

### Métodos de determinación de anticuerpos antigangliósidos

ELISA: los títulos de anticuerpos se expresan como relaciones porcentuales con respecto a un calibrador y se asignan a distintas categorías de título (negativo, zona gris, positivo y fuertemente positivo).

Inmunoblot (Euroimmun): esta técnica utiliza tiras reactivas que contienen fracciones de gangliósidos purificados que son utilizados como sustratos. Los autoanticuerpos se unen inicialmente a su antígeno específico y después son detectados por un revelado colorimétrico mediante la reacción con un antígeno secundario acoplado a una enzima. La tinción de tiras de inmunoblot se escanean posteriormente y se analizan con un software especial de Euroimmun.

### Sensibilidad y especificidad del método

ELISA (Kit GanglioCombiBuhlmann) >50: positivo. IgG: sensibilidad 32%, especificidad 97%.

Inmunoblot (Euroimmune): valores  $\geq +1$  se consideran positivos.

IgG: sensibilidad 56%, especificidad 100%. IgG + IgM: sensibilidad 98%, especificidad 60%<sup>17</sup>.

### Autoinmunidad y regeneración nerviosa

Hoy sabemos que en el SGB el espectro clínico de recuperación varía considerablemente entre los pacientes, en los

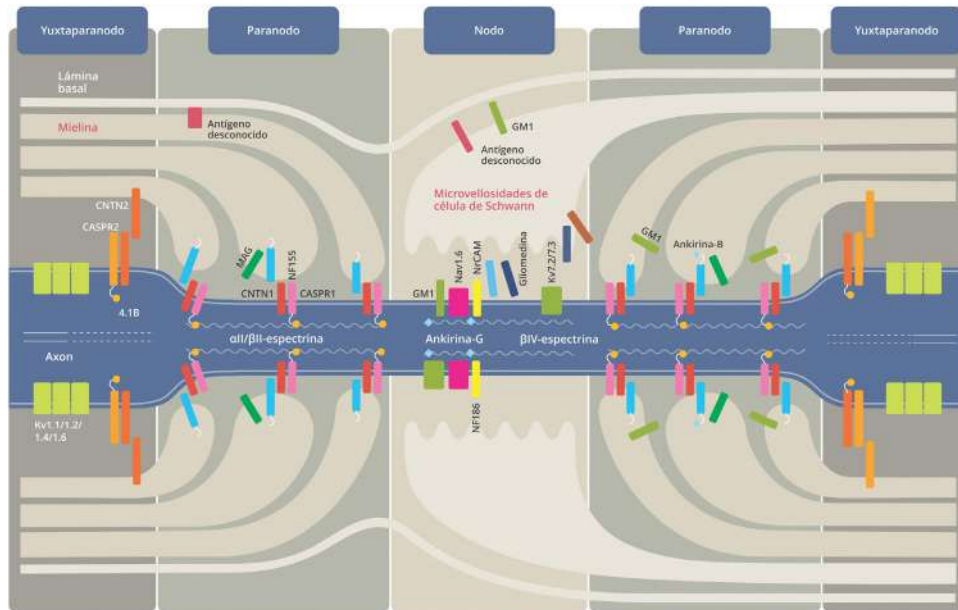


Figura 1 – Nodo de Ranvier y su estructura.

CASPR: proteína asociada a la contactina; CNTN: contactina; Kv: canales de potasio dependientes de voltaje; MAG: glucoproteína asociada a la mielina; Nav: canales de sodio dependientes de voltaje; NF: neurofascina; NrCAM: molécula de adhesión celular neuronal.

Modificado de Querol et al.<sup>31</sup>.

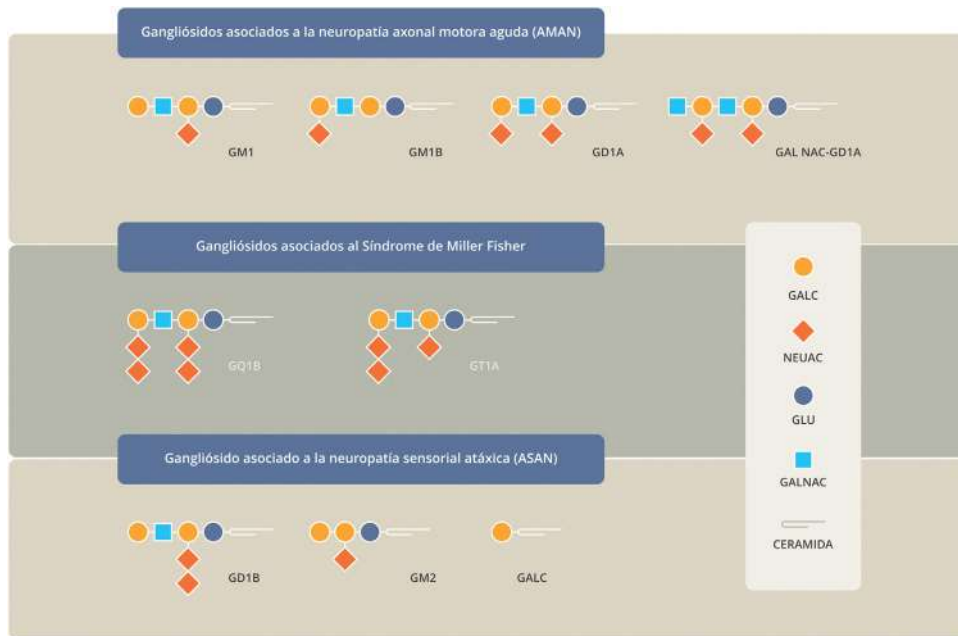


Figura 2 – Estructura molecular de gangliósidos y galactocerebrósidos (GalC).

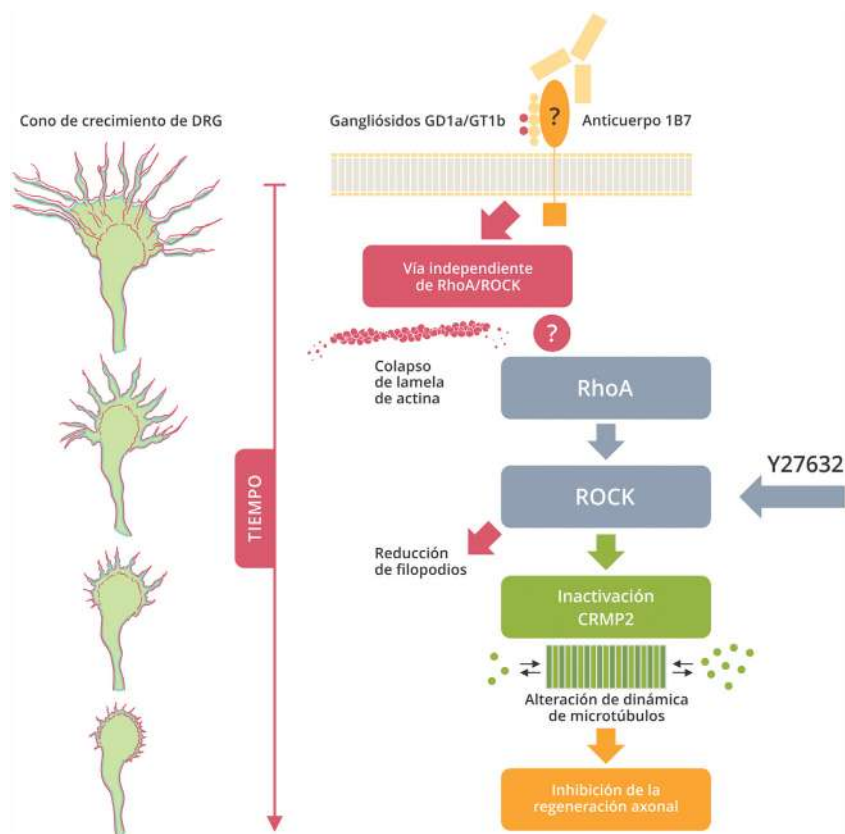
GALC: galactosa; NEUAC: ácido N-acetil neuroamínico; GALNAC: N-acetilgalactosamina; GLU: glucosa.

Modificado de Willison y Yuki<sup>13</sup>.

cuales hasta un 20% presentan severas dificultades motoras al año de haber padecido la enfermedad<sup>18</sup>. Esto denota la existencia de diversos factores que condicionan el daño nervioso y su capacidad de regeneración<sup>19</sup>. Uno de los factores más estudiados fue precisamente la relación de los anticuerpos antigangliósidos con la severidad de la enfermedad y su

pronóstico. Numerosos trabajos demostraron la vinculación entre la presencia de anticuerpos antigangliósidos circulantes y una recuperación clínica incompleta en pacientes con variantes clínicas tanto axonales como desmielinizantes<sup>20-24</sup>. Trabajos experimentales demostraron el rol inhibitorio de los anticuerpos antigangliósidos en la regeneración axonal. Dicha





**Figura 3 – Mecanismos intracelulares gatillados por la unión del anticuerpo 1B7 (análogo murino GD1a/GT1b) con el receptor de tipo gangliósido.**

La unión genera una transducción de señal que activa 2 vías diferentes, una dependiente y otra independiente de RhoA (*Ras homolog gene family, member A*, en inglés). La vía de RhoA y su efector ROCK (*Rho-associated protein kinase*, en inglés) genera inhibición de la regeneración axonal por interacción con proteínas vinculadas a la estabilización de microtúbulos (*Collapsin response mediator protein [CRMP2]*, en inglés, entre otras). Diferentes fármacos son capaces de bloquear selectivamente esta vía a diferentes niveles (p. ej., Y-27632) constituyendo un potencial blanco terapéutico.

inhibición se correlacionó con la presencia de estructuras desorganizadas en su conformación microtubular denominadas conos de crecimiento distrofos en el área de lesión poniendo de manifiesto intentos fallidos de regeneración axonal posterior a un daño nervioso<sup>25,26</sup>. Estudios posteriores, tanto *in vitro* como *in vivo*, establecieron las primeras asociaciones entre la inhibición del crecimiento neurítico con anticuerpos antigangliósidos y la activación consiguiente de la pequeña GTPasa RhoA (*Ras homolog gene family, member A*, en inglés) y su quinasa asociada ROCK<sup>27-30</sup> (*Rho-associated protein kinase*, en inglés). El bloqueo farmacológico selectivo de esta vía intracelular podría constituir un potencial blanco terapéutico a fin de estimular la regeneración axonal en aquellas variantes de SGB asociadas a fallas en la regeneración (fig. 3).

### Conclusión anticuerpos antigangliósidos y síndrome de Guillain-Barré

Los anticuerpos antiglicolípidos han sido esenciales en la comprensión de la fisiopatología y el desarrollo de diferentes variantes clínicas del SGB. Títulos elevados y persistentes podrían estar asociados a un peor pronóstico de la

enfermedad. Sin embargo, su valor diagnóstico es limitado y dependiente de la metodología utilizada para su detección. La presencia de los mismos en cuadros clínicos dudosos ayuda a confirmar el diagnóstico, pero un estudio negativo jamás lo descarta. No se debe dilatar el inicio del tratamiento a la espera de estos anticuerpos.

### Anticuerpos en neuropatías inmunomediadas crónicas: polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (PIDC) y neuropatía motora multifocal (NMM)

#### Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (PIDC)

La polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (PIDC) tiene una prevalencia de entre 1 y 9 casos por cada 100.000 habitantes<sup>31-34</sup>. Clásicamente presenta debilidad simétrica proximal y distal, alteraciones sensitivas y arreflexia, que se desarrollan durante un período mínimo de 8 semanas. La PIDC es una enfermedad heterogénea, con múltiples fenotipos, cuya fisiopatología es mayormente desconocida. La respuesta terapéutica a inmunoglobulina endovenosa (IGEV),

plasmaféresis y corticoides, así como estudios de transferencia pasiva en modelos animales<sup>35</sup>, sugieren la presencia de factores inmunes humorales y celulares involucrados en su fisiopatología. La presencia de inmunoglobulinas y depósitos de complemento en biopsias de nervio de pacientes con PIDC también apoyan la teoría de un origen autoinmune<sup>36</sup>. Un estudio reciente demuestra que un pequeño subgrupo de pacientes con anticuerpos dirigidos contra estructuras paranodales presentan en biopsias de nervio sural desprendimiento de mielina en las uniones axo-gliales del paranodo asociado a degeneración axonal, sin observarse la clásica desmielinización por infiltración macrófágica, sugiriendo multiplicidad de mecanismos patogénicos<sup>37</sup>.

El diagnóstico de PIDC se basa en criterios clínicos, electrofisiológicos y de laboratorio. La guía conjunta de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas y la Sociedad de Nervio Periférico (EFNS/PNS) reúne los criterios más utilizados por su alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico<sup>38</sup>.

Diferentes autoanticuerpos contra antígenos mielínicos (proteína mielínica zero, proteína de la mielina periférica 2 y 22, conexina, proteína asociada a la mielina: MAG) han sido descritos en pacientes con PIDC, pero no fueron identificados en la mayoría de los pacientes, no han sido confirmados en grandes cohortes, ni su medición está incluida en los criterios diagnósticos vigentes. La investigación en los últimos 10 años ha demostrado la existencia de una serie de anticuerpos dirigidos a estructuras del nodo de Ranvier con relevancia tanto clínica como terapéutica de la PIDC<sup>39,40</sup>. Las regiones nodales, paranodales y yuxtaparanodales son sitios de localización de importantes canales iónicos, proteínas estructurales y moléculas de adhesión con dominios extracelulares accesibles a diferentes anticuerpos<sup>41</sup>. Las proteínas de la unión axo-glial cumplen un rol fundamental de anclaje entre el axón y la mielina a nivel paranodal, en la formación y mantenimiento del nodo de Ranvier y en la organización de los canales iónicos<sup>42</sup> (fig. 1). Anticuerpos del tipo IgG4 contra los antígenos paranodales neurofascina-155 y contactina-1 han sido consistentemente descritos en un pequeño subgrupo de pacientes con PIDC que presentaron características clínicas específicas y, en especial, escasa mejoría con IGEV<sup>43,44</sup>. Entre el 6 y 18% de los pacientes con PIDC presentan anticuerpos contra neurofascina-155 que son altamente específicos, se caracterizan por ataxia sensitiva y/o cerebelosa, temblor discapacitante, menor edad, evolución aguda-subaguda y debilidad distal con pobre respuesta terapéutica a la IGEV pero buena a rituximab<sup>43,45</sup>. En algunos casos combinan desmielinización central (remedando las lesiones de la esclerosis múltiple pero con bandas oligoclonales negativas)<sup>46</sup>. Los anticuerpos contra contactina-1 se detectan en el 8% de los pacientes asociados a una edad más avanzada, debilidad de presentación subaguda y agresiva de inicio (símil SGB), temblor no tan frecuente, compromiso axonal precoz y también escasa respuesta a IGEV, pero buena a corticoides y rituximab<sup>44</sup>. El reconocimiento de estos anticuerpos ha permitido establecer una correlación inmunológica-clínica y ha demostrado tener implicancias diagnósticas y pronósticas<sup>47</sup>. Otros anticuerpos nodales y paranodales han sido descritos en publicaciones aisladas y en un muy bajo número de pacientes. Este es el caso de la proteína asociada a la contactina (CASPR-1), antígeno paranodal descrito en un paciente con

PIDC y otro con SGB. Ambos pacientes tenían intenso dolor neuropático<sup>31,48</sup> y el isotipo de Ig identificado fue IgG3 en el paciente con SGB e IgG4 en el que tenía PIDC (fig. 1). Anticuerpos dirigidos contra isoformas nodales de neurofascina tanto 186 como 140 también han sido identificados. Los portadores presentaron inicio subagudo, ataxia sensitiva, compromiso de pares craneales y bloqueos de conducción; además, uno de ellos desarrolló glomerulosclerosis y otro fibrosis retroperitoneal, reforzando de esta manera el papel patogénico de estos anticuerpos IgG4<sup>40</sup> (fig. 1). Otros anticuerpos de relevancia no específica en PIDC con reactividad contra gliomedina, moesina o contactina asociada a la proteína 2 (CASPR-2) han sido descritos<sup>40</sup>.

#### Conclusión anticuerpos en PIDC

Los anticuerpos nodales y paranodales se identifican solamente en un pequeño subgrupo de pacientes con PIDC. Mejoran la comprensión de la fisiopatología, definen fenotipos clínicos y ayudan a seleccionar terapias. Su determinación por el momento no está comercialmente disponible, y solo puede realizarse en laboratorios de referencia en el exterior.

#### Neuropatía motora multifocal

La neuropatía motora multifocal (NMM) constituye una forma de neuropatía que afecta preferentemente a jóvenes, cursa con debilidad muscular lentamente progresiva de distribución asimétrica o focal en el territorio de 2 o más nervios, especialmente en los miembros superiores, y ausencia tanto de síntomas sensitivos como de signos de compromiso de la neurona motora superior. En algunos casos calambres y fasciculaciones pueden acompañar al cuadro, y el hallazgo de bloqueos de la conducción nerviosa es su rasgo esencial en los estudios neurofisiológicos. Si bien la fisiopatología no es del todo conocida, su respuesta favorable a la terapia con IGEV y su relación con la detección en sangre de anticuerpos hacen suponer el origen inmunomediado<sup>49</sup>. La asociación entre la NMM con niveles séricos elevados de anticuerpos IgM contra GM1 fue descrita por primera vez en 1988 por Pestronk et al., junto con la respuesta efectiva a la inmunoterapia<sup>50</sup>.

El antígeno GM1 se expresa de forma ubicua, pero se observa con mayor concentración en los nervios motores, en los nodos de Ranvier y en los paranodos adyacentes<sup>11</sup> (fig. 1). Se considera fundamental para la estabilización paranodal, el agrupamiento de canales iónicos y el mantenimiento de la conducción del potencial de acción<sup>51,52</sup>. Los títulos del anticuerpo se relacionaron con los depósitos de complemento de manera directamente proporcional, y dichos depósitos se redujeron mediante la utilización de IGEV de forma dosis dependiente<sup>53</sup>. Esto sugiere el rol fundamental del complemento en la cascada inmunológica de la NMM.

La prevalencia de anticuerpos IgM anti-GM1 en pacientes con NMM varía de acuerdo a las series publicadas, oscilando de un 20 a un 85%, siendo del 43% en un estudio reciente de 88 pacientes con NMM utilizando la metodología ELISA<sup>54</sup>. Esta variabilidad se debe en parte a que no existe un consenso en la técnica de detección, y a la falta de un método *gold standard* para la medición de los anticuerpos. La especificidad de la detección de anticuerpos anti-GM1 en NMM es baja,

ya que estos anticuerpos también son detectados en un 10% de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, otras enfermedades neurológicas y aun en controles sanos. La detección de complejos heteroméricos de anticuerpos IgM anti-GM1 y anti-galactocerebrósido (GM1: GalC) aumenta la sensibilidad diagnóstica del método en la NMM, utilizando tanto la técnica de ELISA como la de glicarray<sup>55</sup>.

El único estudio que ha reportado una relación entre el anticuerpo detectado y la clínica del paciente señala que aquellos que presentan reactividad para IgM anti-GM1 presentan mayor debilidad, mayor discapacidad y mayor pérdida axonal, en comparación con pacientes anti-GM1 seronegativos. El mismo estudio demuestra correlación positiva entre los títulos de anticuerpos IgM anti-GM1 y el puntaje de la escala *Medical Research Council*<sup>56</sup>. Otros anticuerpos menos frecuentemente reportados incluyen: asialo-GM1, GD1A y GM2<sup>11,57</sup>. Anticuerpos contra estructuras nodales y paranodales encontrados en PICD, como neurofascina-155, contactina-1, neurofascina-186 y gliomedina, no han sido encontrados en NMM.

#### Conclusión anticuerpos en NMM

La detección de anticuerpos anti-GM1 puede ser una prueba de soporte diagnóstico útil en la NMM<sup>55,58</sup>. Sin embargo, el cuadro clínico y el neurofisiológico son esenciales y el anticuerpo no puede de forma aislada confirmar o descartar el diagnóstico de esta enfermedad.

## Neuropatías y paraproteínas

El término paraproteinemia alude al desorden a partir del cual poblaciones clonales de linfocitos B o células plasmáticas producen y secretan proteínas en exceso. Estas proteínas monoclonales (proteína M) son inmunoglobulinas compuestas por 2 cadenas pesadas y 2 cadenas livianas (principalmente IgM, IgG e IgA) o constituidas por cadenas livianas libres (kappa o lambda)<sup>59</sup>.

El proceso proliferativo que da origen a la paraproteinemia puede ser premaligno, como es el caso de la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI); o tratarse de un desorden maligno sistémico, como el mieloma múltiple (MM), la macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), o el síndrome POEMS (polineuropatía-organomegalia-endocrinopatía-proteína M-alteraciones dérmicas) o la amiloidosis primaria (AL)<sup>60</sup>.

#### Gammapatía monoclonal de significado incierto

Dos terceras partes de los casos de paraproteinemia se asocian a GMSI. Sus características incluyen: nivel de proteína M menor de 30g/L, menos del 10% de células plasmáticas en médula ósea, ausencia o niveles bajos de proteína M en orina y ausencia de otros elementos sistémicos como anemia, hipercalcemia, lesiones óseas o falla renal. La progresión a malignidad es la principal consecuencia clínica de GMSI y ocurre con una frecuencia del 1% anual. Si se trata de GMSI IgM, el riesgo es la transformación a MW, mientras que si se trata de GMSI IgA o IgG la conversión es hacia MM<sup>61</sup>.

La prevalencia de GMSI aumenta con la edad: es del 3% en mayores de 50 años y del 7,5% en mayores de 85 años<sup>62</sup>.

#### Macroglobulinemia de Waldenstrom

La MW es un desorden linfoproliferativo de células B, caracterizado por infiltración linfoplasmocitaria en la médula ósea y gammapatía monoclonal (GM) IgM en sangre. Típicamente se presenta en la 7.<sup>a</sup> década de la vida, con predominancia masculina (2:1). Su clínica incluye hepatoesplenomegalia, linfadenopatías e hiperviscosidad<sup>60-63</sup>.

La neuropatía es usualmente distal simétrica, sensitiva más que motriz y desmielinizante, similar a la observada en pacientes con GMSI IgM<sup>60</sup>.

#### Mieloma múltiple

El MM es la neoplasia hematológica más comúnmente asociada a paraproteinemia. La edad media de inicio es 65 años. En el 90% de los pacientes se detecta proteína M sérica, más comúnmente IgG, seguida por IgA. En el 20% de los casos se detectan solo cadenas livianas monoclonales. El diagnóstico de MM se basa en la presencia de proteína M en suero, proteinuria de Bence-Jones, > 10% de células plasmáticas en médula ósea y evidencia de daño de órgano blanco, como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones osteolíticas<sup>60-63</sup>.

La neuropatía habitualmente se presenta como sensitivo-motora, distal, de curso progresivo y tipo axonal. Se ha descrito también un patrón de neuropatía multifocal, fibras finas dolorosas o síndrome del túnel carpiano debido a infiltración amiloide<sup>60</sup>.

#### Neuropatía y gammapatía monoclonal

La neuropatía periférica es una complicación bien conocida de la GM. Esta asociación fue inicialmente identificada en pacientes con MW, en quienes se observaron síntomas de neuropatía asociada en el 8% de los casos<sup>64</sup>. A la inversa, cerca del 10% de pacientes con neuropatía en estudio sin diagnóstico etiológico presentan GM<sup>65</sup>. No obstante, dada la alta prevalencia de GM en la población general, la mera presencia de proteína M en un paciente con neuropatía requiere un profundo análisis de las características de la gammapatía y la neuropatía antes de atribuir causalidad a la misma. En la mayoría de los casos, es necesario descartar otras posibles etiologías de la neuropatía.

#### Diagnóstico de GM

La electroforesis con inmunofijación es un método de detección más sensible que la electroforesis de proteínas y es el método de elección. El estudio urinario para la detección de proteinuria de Bence-Jones añade sensibilidad al estudio. En caso de detección de proteína monoclonal, ambos tipos de cadenas, pesadas y livianas, deben ser cuantificadas<sup>66</sup>. En los pacientes con paraproteinemia se debe investigar la presencia de neoplasia hematológica. Estos estudios incluyen, en primera instancia, hemograma completo, frotis y, en algunos casos, biopsia de médula ósea.

#### Características de los anticuerpos

Si bien IgG es la proteína M más común en la población general, cuando se trata de GMSI asociada a neuropatía, la proteína M más comúnmente hallada es IgM (IgM 60%, IgG 30%, IgA 10%), generalmente asociada a cadenas kappa<sup>67</sup>.



En la mayoría de los casos se considera que la neuropatía está relacionada con la reactividad del anticuerpo de la proteína M contra antígenos del nervio. Los determinantes antigénicos identificados incluyen la glucoproteína asociada a la mielina (MAG), el sulfátido, el condroitín-sulfato C (ChS-C) y algunos gangliósidos<sup>68</sup>.

### 1. Anticuerpos anti-MAG

En el 40-50% de los pacientes con GM IgM y neuropatía, la proteína M se une a MAG.

MAG es una glucoproteína asociada a la mielina del sistema nervioso central y periférico, su peso molecular es de 110.000 kDa y se localiza en membranas periaxiales, áreas de mielina no compacta y mesaxones internos y externos. A MAG se le adjudica un rol en la interacción y adhesión mielina-axón<sup>69,70</sup>.

Inicialmente identificado por Latov et al.<sup>71</sup>, el anticuerpo anti-MAG reconoce el carbohidrato epítipo HNK-1 de MAG. Este componente también está en otros glucoconjugados del nervio periférico, como el sulfátido glucuronil paraglobósido (SGPC) y el sulfátido glucuronil lactosaminil paraglobósido (SGLPC)<sup>72</sup>.

La detección de estos anticuerpos se realiza por ELISA o Western blot. El método de ELISA es más sensible pero menos específico<sup>73</sup>. Títulos de 1/3.200 o menos pueden ser identificados en individuos sanos.

### 2. Anticuerpos antisulfátido

El sulfátido (galactosylceramida-3-0-sulfato) es el mayor glucoesfingolípido de la mielina del sistema nervioso central y periférico y participa en la organización y mantenimiento de la vaina de mielina. Se ha identificado la presencia de títulos elevados de anticuerpos antisulfátidos en pacientes con neuropatía asociada a GM<sup>74</sup>.

Se trata de la segunda reactividad neural más frecuentemente identificada en pacientes con neuropatía asociada a GM IgM, siendo hallada en entre el 4 y el 8% de los pacientes. Una considerable proporción de los pacientes tiene altos títulos de anti-MAG asociados<sup>75</sup>.

El método de determinación comúnmente utilizado es por ELISA y los valores de referencia son entre 1/2.000 y 1/16.000. La utilidad de estos anticuerpos es cuestionable dado que rara vez proveen información con implicancias diagnósticas<sup>76</sup>.

### 3. Anticuerpos antigangliósidos

Los gangliósidos son glucoesfingolípidos que contienen ácido siálico, particularmente abundantes en las membranas neurales en el sistema nervioso central y periférico.

La relación entre los anticuerpos antigangliósidos y la GM es controvertida dado que la mayoría de los casos de neuropatía asociada a estos anticuerpos ocurren en ausencia de GM.

Se encuentra bien caracterizado el caso de la neuropatía asociada a GM con anticuerpos antigangliósidos que contienen grupos disialosyl (GQ1b, GD1b, GT1b, GD3, GD2)<sup>77</sup>. Esta reactividad se encuentra en aproximadamente el 2% de los casos de neuropatía asociada a GM IgM y su presencia se asocia

a cuadros de neuropatía crónica sensitiva atáxica con compromiso de nervios craneales: CANOMAD (ver presentación clínica). Estos anticuerpos son detectados por ELISA.

### Fisiopatología

La fisiopatología de la neuropatía asociada a GM no está del todo aclarada; se debería a un mecanismo directo de la proteína M sobre el nervio periférico desencadenando un proceso desmielinizante. Estudios patológicos muestran pérdida de fibras mielínicas y degeneración axonal con depósitos de paraproteína IgM y complemento en la mielina del nervio. La microscopía electrónica muestra separación de las láminas de mielina<sup>55,78,79</sup>.

### Presentación clínica

#### DADS-M

En general, la neuropatía asociada a paraproteína M isotipo IgM se presenta como una polineuropatía adquirida, distal y simétrica (DADS-M)<sup>60</sup>. Típicamente afecta a hombres entre la 6.<sup>a</sup> y 9.<sup>a</sup> década de la vida y principalmente compromete fibras gruesas sensitivas causando ataxia y, en ocasiones, temblor. El compromiso motor generalmente está ausente o es de grado leve. El curso suele ser lentamente progresivo con escaso deterioro funcional. La respuesta a la inmunoterapia generalmente es pobre. Desde el punto de vista electrofisiológico, se observan signos compatibles con una polineuropatía desmielinizante con marcado compromiso de las latencias distales, en forma desproporcionada a la caída de la velocidad de conducción en los segmentos proximales del nervio; los bloqueos de conducción son excepcionales. En los pacientes que presentan este fenotipo, los anticuerpos anti-MAG se identifican en el 50% de los casos, sin embargo, no se hallan diferencias en el tipo ni en la severidad de la neuropatía respecto de los pacientes con DADS-M pero anti-MAG negativos<sup>51</sup>.

#### Gammapatía monoclonal (GM) no-IgM

En contraste, los pacientes con GM no-IgM se presentan con un espectro más amplio de fenotipos: desde neuropatía axonal sensitivo-motora hasta PIDC. La PIDC-GMSI tiene las mismas características clínicas y electrodiagnósticas que la PIDC pura y responde de igual forma al tratamiento.

#### CANOMAD

Otro fenotipo, menos frecuente, asociado a IgM-GMSI es el CANOMAD (neuropatía atáxica crónica con oftalmoplejía, proteína M, aglutininas frías y anticuerpos antidisialosyl). Esta neuropatía crónica se asocia con compromiso de nervios periféricos y craneales. Se presenta generalmente en la 5.<sup>a</sup> década y es más frecuente en hombres. El curso es generalmente crónico progresivo, pero algunos pacientes presentan un patrón en recaídas y remisión. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y en la presencia de paraproteína IgM que reaccionan contra gangliósidos disialosilados: GD1b, GD3, GQ1b y GT1b. Cerca del 50% de estos anticuerpos IgM son aglutininas frías<sup>77</sup>.

Otras enfermedades asociadas a paraproteínas: POEMS y amiloidosis AL.

#### POEMS

El síndrome POEMS es un desorden clonal de células plasmáticas denominado por el acrónimo de sus manifestaciones (polineuropatía - organomegalia - endocrinopatía - proteína monoclonal - cambios dérmicos). Esta entidad se asocia a mieloma osteoesclerótico y niveles levemente aumentados de

inmunoglobulinas IgA o IgG-lambda en el 90% de los pacientes. La neuropatía es el elemento principal de la enfermedad y a menudo precede el diagnóstico del mieloma; su curso es crónico progresivo con compromiso sensitivo y motor, con patrón desmielinizante, pero con más severo compromiso axonal sobreagregado (reducción en amplitudes motoras, presencia de fibrilaciones) que lo observado en DADS-M o PIDC. Una evaluación ósea extensa radiográfica o tomográfica permitirá identificar el foco osteoesclerótico<sup>54</sup>. Otras características incluyen organomegalia (esplenomegalia o hepatomegalia), hiperpigmentación y edemas. Los niveles de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) se encuentran marcadamente elevados y se correlacionan con la actividad de la enfermedad. El mecanismo subyacente a la neuropatía es desconocido. Algunas hipótesis postulan aumento de la permeabilidad microvascular y edema endoneural, daño endotelial y microangiopatía secundaria o activación de la cascada del complemento por proteína M generando disrupción de la barrera hemato-nerviosa<sup>60-66</sup>.

#### *Amiloidosis primaria*

Es un desorden multisistémico en el cual fibras amiloides secundarias a la presencia de cadenas livianas libres se depositan en varios órganos, incluyendo riñones, hígado, tracto gastrointestinal y nervios periféricos. Entre el 15-20% de pacientes con amiloidosis primaria cursan con neuropatía periférica progresiva, distal, dolorosa y axonal, con compromiso de fibras finas, que comienza en extremidades inferiores y asocia compromiso autonómico. Neuropatías por atrapamiento, como síndrome del túnel carpiano, son observadas con frecuencia. A diferencia de la neuropatía asociada a GM, que puede mantenerse estable por temporadas, la neuropatía amiloidea tiene un curso más progresivo y discapacitante. El diagnóstico definitivo requiere la demostración de los depósitos amiloides en la biopsia de nervio, visualizados con tinción de rojo Congo. El posible mecanismo en esta neuropatía es secundario a la insuficiencia vascular debido al depósito de amiloide en los vasos sanguíneos o a un efecto tóxico directo sobre las fibras nerviosas<sup>60,61</sup>.

## **Anticuerpos en ganglionopatías y neuropatías**

Varios términos se utilizan para referirse a las ganglionopatías y neuropatías. Algunos autores proponen unificar la nomenclatura por motivos anatómicos y clínicos<sup>80</sup>.

Anatómicamente, se diferencian los ganglios anexos a la raíz dorsal (GARD) de los ganglios pertenecientes al sistema nervioso autónomo. El GARD es la estación de relevo de las vías sensoriales (fig. 4). Las proyecciones periféricas de las neuronas del GARD serán las fibras sensitivas de los nervios periféricos<sup>81-83</sup>. Los ganglios autonómicos (simpáticos, parasimpáticos y entéricos) se encuentran en la región paravertebral o cerca de los órganos que inervan, y dan origen a fibras posganglionares que inervan el miocardio, el músculo liso y las glándulas<sup>84-86</sup>.

Clínicamente las neuropatías más frecuentes provocan compromiso bilateral y simétrico de nervios periféricos, que progresan de distal a proximal. Esto contrasta con el patrón

asimétrico observado cuando hay compromiso del GARD (fig. 5).

Utilizaremos el término «neuropatía sensitiva» para describir el compromiso del GARD; «ganglionopatía autonómica», para el compromiso de los ganglios del sistema nervioso autónomo, y por último «polineuropatía sensitiva» cuando hay compromiso clínico distal y simétrico.

### **Neuropatías sensitivas (asociadas al GARD)**

Denny-Brown describió esta entidad en 2 pacientes con carcinoma bronquial y severa lesión de neuronas del GARD<sup>87</sup>. Lo llamó neuropatía sensorial primaria y detalló el cuadro clínico de ataxia sensorial. Otros términos se han utilizado para esta entidad: neuropatía sensitiva, ganglionopatías, poliganglionopatías, enfermedad de la neurona sensitiva y neuropatía sensitiva-atáxica<sup>80,88,89</sup>.

Existen diferentes causas: paraneoplásicas, infecciosas, tóxicas, idiopáticas y autoinmunes como el síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, hepatitis autoinmune y enfermedad celíaca<sup>89</sup> (tabla 2).

Clínicamente se caracteriza por pérdida sensitiva progresiva no restringida a miembros inferiores, a menudo indolora, suelen tener ataxia sensorial grave y temprana. Los síntomas generalmente son multifocales y asimétricos. Si la pérdida propioceptiva es severa puede haber pseudoatetosis. Los estudios electrofisiológicos muestran respuestas sensitivas reducidas o ausentes con respuestas motoras preservadas.

Los anticuerpos que con mayor frecuencia están involucrados son: anti-Hu (ANNA-1); anti-CV2/CRMP-5; ANNA; anti-SSA/SSB (anti-Ro y anti-La, respectivamente).

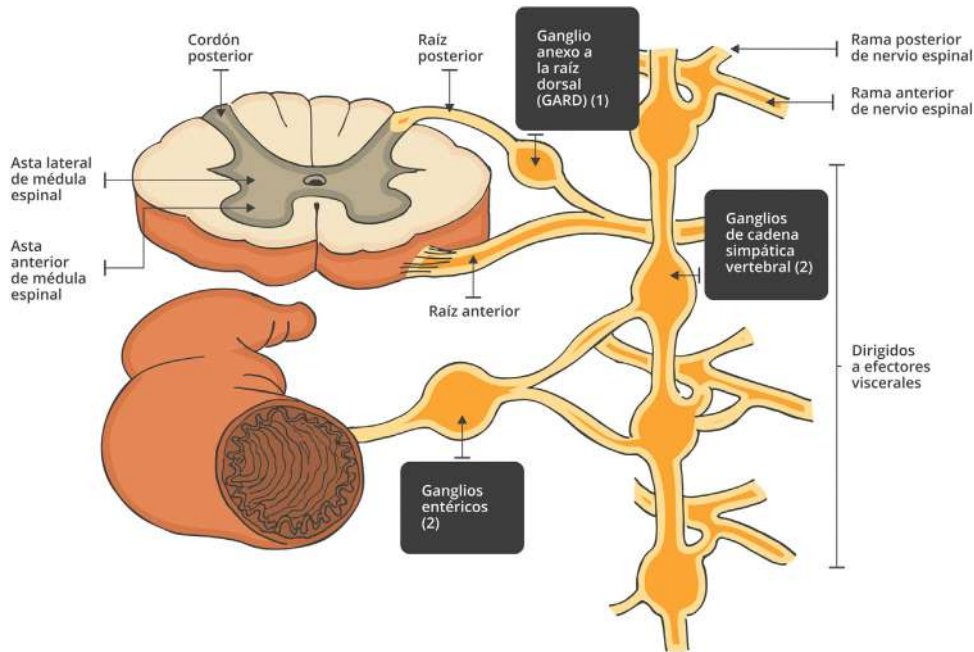
#### *Anticuerpos anti-Hu (anticuerpo ANNA-1)*

Su antígeno, ELAVL (Hu), se localiza en los núcleos y el citoplasma de neuronas del sistema nervioso central y periférico y células tumorales. Son anticuerpos contra una familia de proteínas de unión al ARN (Hu-D, Hu-C y Hel N1) las cuales tienen una importante función en el desarrollo y mantenimiento de las neuronas. No son patogénicos, pero en pacientes con neuropatía la identificación de los mismos obliga a buscar cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)<sup>90,91</sup>. También se asocian a neuropatía sensitiva, encefalomielitosis y degeneración cerebelosa con disfunción autonómica y con encefalitis límbica. Tienen una sensibilidad del 80% para identificar CPCP. Otros tumores asociados son carcinoma de próstata, neuroblastoma, cáncer de mama y sarcoma. Los pacientes con anticuerpos anti-Hu son en su mayoría varones con un mal pronóstico y con una severa e irreversible discapacidad neurológica. Por IFI se marca el núcleo de las neuronas del sistema nervioso central y periférico. Se realiza la confirmación mediante inmunotransferencia<sup>92</sup>.

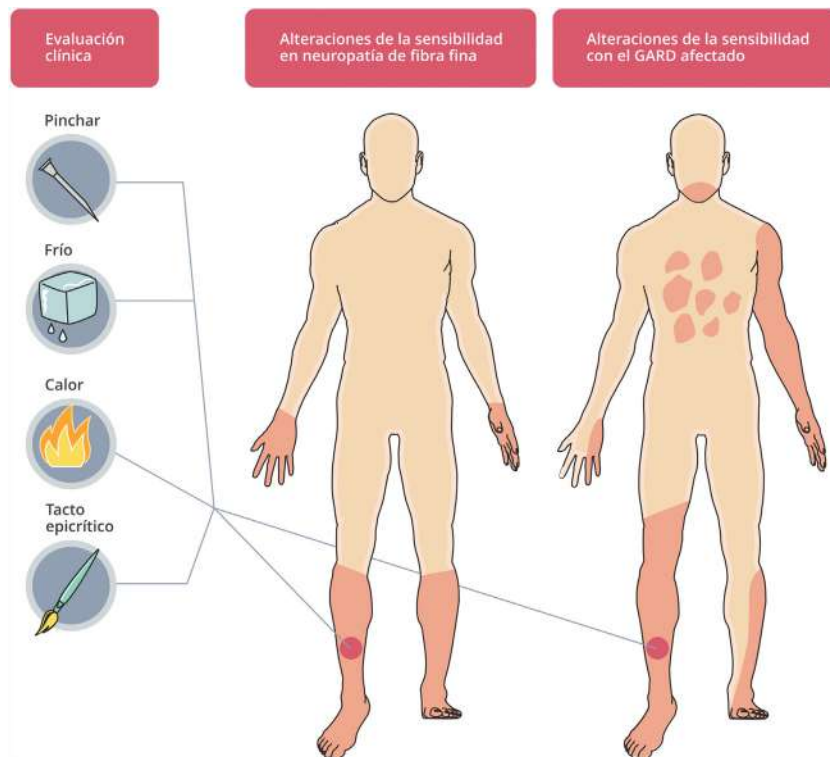
Existe una entidad llamada «neuropatía entérica paraneoplásica». Es un subconjunto de pacientes anti-Hu positivos con compromiso severo de neuronas entéricas. La característica clínica es la gastroparesia y puede coexistir con neuropatía sensorial.

#### *Anticuerpos anti-CV2/CRMP-5*

El antígeno diana es una proteína citosólica denominada «proteína mediadora de la respuesta a colapsina» que se



**Figura 4 – Diferencias anatómicas entre GARD, ganglios simpáticos paravertebrales y ganglios entéricos. Anticuerpos involucrados: en (1) anti-Hu, anti-CV2/CRMP-5, ANNA y anti-SSA/SSB; en (2): anti-AChR ganglionares.**



**Figura 5 – Diferencias clínicas entre neuropatías de fibras finas y neuronopatías por afectación del GARD (ganglio anexo a la raíz dorsal).**

corresponde con la CV2 (CRMP-5). Este anticuerpo presenta algunas características comunes con los ANNA-1 en cuanto al cuadro clínico y la neoplasia asociada. Como otros anticuerpos dirigidos a antígenos citoplasmáticos, su rol fisiopatológico

es discutible, y podrían ser solo marcadores de la respuesta inmune citotóxica de células T hacia las neuronas. Los anti-CV2 están vinculados a una amplia gama de síndromes neurológicos (encefalomielitis, degeneración cerebelosa,

**Tabla 2 – Causas de neuropatías adquiridas (asociadas al GARD)**

	Comienzo	Causa	Anticuerpos asociados
Paraneoplásica	Subagudo Crónico	Cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma bronquial, cáncer de ovario, cáncer de próstata, tumor neuroendocrino, sarcoma, carcinoma hepatocelular	Anti-Hu, anti-CRMP-5/CV2
Autoinmune	Subagudo Crónico	Síndrome de Sjögren, LES, enfermedad celíaca, hepatitis autoinmune, neuropatía asociada a anticuerpo anti-FGFR3	ANNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-dsDNA, anti-TTG, antigliadina, anti-FGFR3
Infecciosa	Subagudo	HIV, EBV, VZV, HTLV1, lepra, enterovirus	
Tóxica	Subagudo Crónico	Piridoxina, platinos	Estudios de laboratorio, vitamina B6, historia de exposición a platinos
Idiopática	Crónico	Autoinmune?	Diagnóstico de exclusión

ANNA: anticuerpo antinuclear; CRMP-5: proteína mediadora de la respuesta a la colapsina; dsDNA: DNA de doble cadena; EBV: virus Epstein-Barr; FGFR3: factor de crecimiento fibroblástico 3; GARD: ganglio anexo raíz dorsal; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; HTLV: virus linfotrófico T humano; LES: lupus eritematoso sistémico; TTG: transglutaminasa tisular; VZV: virus varicela zoster.

corea, neuropatía y neuropatía sensitivo-motora). Se asocian a CPCP y a timoma subyacentes en aproximadamente el 80% de los casos<sup>93</sup>. La supervivencia de los pacientes es considerablemente más larga (48 meses) en comparación con los ANNA-1 (11 meses). Si hay coexistencia de anti-CV2 (CRMP-5) y ANNA-1 en un mismo paciente, la supervivencia media es alrededor de 18 meses. Por IFI se tiñe el citoplasma de oligodendrocitos de la capa granular y la sustancia blanca del cerebelo. Sin embargo, es relativamente difícil de detectar.

#### Anticuerpos antinucleares (ANNA)

Los ANNA tienen como blanco el contenido nuclear. Si bien se encuentran en bajas concentraciones en la población general, existe un 5% que posee títulos elevados (especialmente mujeres); la mitad de estos desarrolla una patología autoinmune. Los ANNA se pueden asociar a neuropatía sensitiva<sup>91</sup>. Se detectan por IFI utilizando células de la línea HEp-2 y tienen patrones de tinción asociados a diferentes enfermedades<sup>94</sup>.

Con títulos altos de ANNA, se procede, según el patrón obtenido, a determinar los subtipos implicados, como por ejemplo los anti-ENA (antígenos nucleares extraíbles), y dentro de estos, los anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B). Para confirmar la especificidad de estos anticuerpos se utiliza inmunotransferencia. Si la sospecha clínica de enfermedad autoinmune lo ameritara, se solicitarían estos últimos anticuerpos aun con ANNA negativos<sup>94</sup>.

#### Ganglionopatía autonómica autoinmune (AAG) o insuficiencia autonómica autoinmune

En los ganglios autonómicos se encuentran receptores colinérgicos diferentes de los que se encuentran en el músculo esquelético. Estos receptores, nicotínicos, median la transmisión sináptica rápida en los ganglios simpáticos, parasimpáticos y entéricos.

El receptor de acetilcolina (AChR) es una proteína compuesta por 5 subunidades, 2 de ellas denominadas  $\alpha$ , y las restantes  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ .

Los anticuerpos IgG específicos para el AChR nicotínico ganglionar (G-AChR) se encuentran en el 50% de los pacientes con falla panautonómica pura aguda o subaguda; la seropositividad para estos confirma el diagnóstico de ganglionopatía autonómica autoinmune (AAG) y muchas veces permite identificar neoplasias e instaurar el tratamiento inmunomodulador<sup>95-98</sup>.

Los anticuerpos contra G-AChR inhiben específicamente las corrientes de membrana a través de la subunidad  $\alpha 3$  del AChR. Vale destacar que estos anticuerpos son diferentes al anticuerpo contra AChR que se solicita en los casos de miastenia grave, el reactivo específico para G-AChR ganglionar no se encuentra aún disponible en nuestro país. La reactividad cruzada de anticuerpos contra los diferentes AChR es poco común, pero puede suceder<sup>99,100</sup>.

La clínica de AAG es una pan-disautonomía grave que incluye: pupilas fijas, anhidrosis, ortostatismo severo, inmovilidad gastrointestinal severa, disfunción sexual y alteraciones urinarias. Los casos típicos de AAG tienen una presentación monofásica inicial, y pueden experimentar mejoría espontánea parcial.

Existen otras patologías asociadas a anticuerpos contra AChR ganglionar. El riesgo de adenocarcinoma de timo es del 10 al 30% (especialmente en superposición con miastenia grave)<sup>97</sup>.

El hallazgo de anticuerpos anti-AChR ganglionares (subunidades  $\alpha 3 \beta 4$ ) confirma el diagnóstico de AAG, y los títulos correlacionan con la gravedad clínica<sup>99,100</sup>.

#### Polineuropatías sensitivas (neuropatías de fibras finas)

Las neuropatías de fibra fina se caracterizan por el compromiso de fibras aferentes A $\delta$  y C amielínicas. Tienen una incidencia de 12/100.000 habitantes por año y una prevalencia de 53/100.000 habitantes<sup>101-104</sup>.

Se caracterizan por disfunción autonómica y polineuropatía con distribución distal, bilateral y simétrica de las extremidades y fenómenos positivos o negativos<sup>104,105</sup>.



Las causas son: metabólicas, deficiencia o intoxicación vitamínica, tóxicos, infecciones, hereditarias e inmunológicas (enfermedad celíaca, GM, amiloidosis primaria, síndrome paraneoplásico, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico y vasculitis). No hay un anticuerpo específico.

### Conflicto de intereses

El grupo de trabajo no presenta conflictos de interés con relación a la redacción de este artículo.

### Agradecimientos

Mariana Bendersky. 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

- Correale J. Fundamentos de autoinmunidad. En: Correale J, Villa AM, Garcea O, editores. Neuroinmunología clínica. Buenos Aires: Panamericana; 2011. p. 61-73.
- Kaminski HJ, Wolfe G. Autoantibody testing in neuromuscular disorders. Part I: Peripheral neuropathies. *J Clin Neuromusc Dis.* 2000;2:84-95.
- Wekerle H. Immunological self-tolerance and autoimmunity. Part of the Immunology and Medicine Series book series (IMME, volume 24). En: Hohlfeld R, editor. Immunology of neuromuscular disease. Stretford, Manchester: Kluwer Academic Publishers; 1994. p. 1-6.
- Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology.* 1976;26:1054-9.
- Querol L, Gallardo E, Illa Sendra I. Autoantibodies in neuromuscular disorders. En: Angelini C, editor. Acquired neuromuscular disorders: pathogenesis, diagnosis and treatment. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p. 3-23.
- 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.
- Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:469-82.
- Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis.* 1997;176:92-8.
- Kim JK, Bae JS, Kim DS, Kusunoki S, Kim JE, Kim JS, et al. Prevalence of anti-ganglioside antibodies and their clinical correlates with Guillain-Barre syndrome in Korea: a nationwide multicenter study. *J Clin Neurol.* 2014;10:94-100.
- Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodo-paranodopathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol.* 2013;124:1928-34.
- Hafer-Macko C, Hsieh ST, Li CY, Ho TW, Sheikh K, Cornblath DR, et al. Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. *Ann Neurol.* 1996;40:635-44.
- Ilyas AA, Willison HJ, Quarles RH, Jungalwala FB, Cornblath DR, Trapp BD, et al. Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1988;23:440-7.
- Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies anti-glycolipid antibodies. *Brain.* 2002;125:2591-625.
- Willison HJ, O'Hanlon GM, Paterson G, Veitch J, Wilson G, Roberts M, et al. A somatically mutated human antiganglioside IgM antibody that induces experimental neuropathy in mice is encoded by the variable region heavy chain gene, V1-18. *J Clin Invest.* 1996;97:1155-64.
- Yuki N, Yoshino H, Sato S, Shinozawa K, Miyatake T. Severe acute axonal form of Guillain-Barré syndrome associated with IgG anti-GD1a antibodies. *Muscle Nerve.* 1992;15:899-903.
- Yuki N, Yamada M, Sato S, Ohama E, Kawase Y, Ikuta F, et al. Association of IgG anti-GD1a antibody with severe Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* 1993;16:642-7.
- Bonyadi MR, Barzegar M, Badalzadeh R, Hashemilar M. Comparison of immunoblotting and ELISA for detection of anti-ganglioside antibodies in children with Guillain-Barré syndrome. *Iran J Immunol.* 2010;7:117-23.
- Rees JH, Thompson RD, Smeeton NC, Hughes RAC. An epidemiological study of Guillain-Barré syndrome in South East England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:74-7.
- Huebner EA, Strittmatter SM. Axon regeneration in the peripheral and central nervous systems. *Results Probl Cell Differ.* 2009;48:339-51.
- Koga M, Yuki N, Hirata K, Morimatsu M, Mori M, Kuwabara S. Anti-GM1 antibody IgG subclass: a clinical recovery predictor in Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 2003;60:1514-8.
- Kuwabara S, Asahina M, Koga M, Mori M, Yuki N, Hattori T. Two patterns of clinical recovery in Guillain-Barré syndrome with IgG anti-GM1 antibody. *Neurology.* 1998;51:1656-60.
- Press R, Mata S, Lolli F, Zhu J, Andersson T, Link H. Temporal profile of anti-ganglioside antibodies and their relation to clinical parameters and treatment in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci.* 2001;190:41-7.
- Jacobs BC, van Doorn PA, Schmitz PI, Tio-Gillen AP, Herbrink P, Visser LH, et al. *Campylobacter jejuni* infections and anti-GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1996;40:181-7.
- Carpó M, Pedotti R, Allaria S, Lolli F, Mata S, Cavaletti G, et al. Clinical presentation and outcome of Guillain-Barré and related syndromes in relation to anti-ganglioside antibodies. *J Neurol Sci.* 1999;168:78-84.
- Lopez PH, Zhang G, Zhang J, Lehmann HC, Griffin JW, Schanaar RL, et al. Passive transfer of IgG anti-GM1 antibodies impairs peripheral nerve repair. *J Neurosci.* 2010;30:9533-41.
- Lehmann HC, Lopez PH, Zhang G, Ngyuen T, Zhang J, Kieseier BC, et al. Passive immunization with anti-ganglioside antibodies directly inhibits axon regeneration in an animal model. *J Neurosci.* 2007;27:27-34.
- Melendez-Vasquez CV, Einheber S, Salzer JL. Rho kinase regulates Schwann cell myelination and formation of associated axonal domains. *J Neurosci.* 2004;24:3953-63.
- Yamauchi J, Chan JR, Shooter EM. Neurotrophins regulate Schwann cell migration by activating divergent signaling pathways dependent on Rho GTPases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:8774-9.
- Rozés Salvador V, Heredia F, Berardo A, Palandri A, Wojnaki J, Vivineto AL, et al. Anti-glycan antibodies halt axon regeneration in a model of Guillain-Barré syndrome axonal neuropathy by inducing microtubule disorganization via RhoA-ROCK-dependent inactivation of CRMP-2. *Exp Neurol.* 2016;278:42-53.
- Arimura N, Inagaki N, Chihara K, Ménager C, Nakamura N, Amano M, et al. Phosphorylation of collapsin response

- mediator protein-2 by Rho-kinase. Evidence for two separate signaling pathways for growth cone collapse. *J Biol Chem.* 2000;275:23973–80.
31. Querol L, Devaux J, Rojas García R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol.* 2017;13:533–47.
  32. Fehmi J, Scherer S, Willison H, Rinaldi S. Nodes, paranodes and neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89:61–71.
  33. Mahdi-Rogers M, Hughes RA. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol.* 2014;21:28–33.
  34. Rajabally YA, Simpson BS, Beri S, Bankart J, Gosalakkal JA. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. *Muscle Nerve.* 2009;39:432–8.
  35. Yan WX, Taylor J, Andrias-Kauba S, Pollard JD. Passive transfer of demyelination by serum or IgG from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients. *Ann Neurol.* 2000;47:765–75.
  36. Dalakas MC, Engel WK. Immunoglobulin and complement deposits in nerves of patients with chronic relapsing polyneuropathy. *Arch Neurol.* 1980;37:637–40.
  37. Koike H, Kadoya M, Kaida KI, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:465–73.
  38. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol.* 2010;17:356–63.
  39. Nobile-Orazio E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go. *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19:2–13.
  40. Roggenbuck J, Boucraut J, Delmont E, Conrad K, Roggenbuck D. Diagnostic insights into chronic-inflammatory demyelinating polineuropathies. *Ann Trans Med.* 2018;6:337–42.
  41. Mathey EK, Park SB, Hughes RA, Pollard JD, Armati PJ, Barnett MH, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:973–85.
  42. Stathopoulos P, Alexopoulos H, Dalakas MC. Autoimmune antigenic targets at the node of Ranvier in demyelinating disorders. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:143–56.
  43. Boyle ME, Berglund EO, Murai KK, Weber L, Peles E, Ranscht B. Contactin orchestrates assembly of the septate-like junctions at the paranode in myelinated peripheral nerve. *Neuron.* 2001;30:385–97.
  44. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology.* 2014;82:879–86.
  45. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Martinez-Hernandez E, Diaz-Manera J, Suárez-Calvet X, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol.* 2013;73:370–80.
  46. Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, Inoue T, Manso C, Belghazi M, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology.* 2016;86:800–7.
  47. Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, Matsushita T, Kusunoki S, Nagayama S, et al. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. *Neurology.* 2013;81:714–22.
  48. Querol L, Rojas-García R, Diaz-Manera J, Barcena J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2:e149.
  49. Doppler K, Appeltshauser L, Villmann C, Martin C, Peles E, Krämer HH, et al. Auto-antibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy. *Brain.* 2016;139:2617–30.
  50. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, et al. A treatable multifocal neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol.* 1988;24:73–8.
  51. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol.* 1988;24:73–8.
  52. Susuki K, Baba H, Tohyama K, Kanai K, Kuwabara S, Hirata K, et al. Gangliosides contribute to stability of paranodal junctions and ion channel clusters in myelinated nerve fibers. *Glia.* 2007;55:746–57.
  53. Yuki N, Watanabe H, Nakajima T, Späth PJ. IVIG blocks complement deposition mediated by anti-GM1 antibodies in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:87–91.
  54. Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, Franssen H, Jacobs BC, van den Berg-Vos RM, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology.* 2010;75:818–25.
  55. Galban-Horcajo F, Fitzpatrick AM, Hutton AJ, Dunn SM, Kalna G, Brennan KM, et al. Antibodies to heteromeric glycolipid complexes in multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol.* 2013;20:62–70.
  56. Gooch CL, Amato AA. Are anti-ganglioside antibodies of clinical value in multifocal motor neuropathy? *Neurology.* 2010;75:1950–1.
  57. Beadon K, Guimaraes-Costa R, Leger JM. Multifocal motor neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2018;31:559–64.
  58. Cats EA, Jacobs BC, Yuki N, Tio-Gillen AP, Piepers S, Franssen H, et al. Multifocal motor neuropathy: association of anti-GM1 IgM antibodies with clinical features. *Neurology.* 2010;75:1961–7.
  59. Rajabally YA. Neuropathy and paraproteins: review of a complex association. *Eur J Neurol.* 2011;18:1291–8.
  60. Raheja D, Specht C, Simmons Z. Paraproteinemic neuropathies. *Muscle Nerve.* 2015;51:1–13.
  61. Chaudhry HM, Muermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated peripheral neuropathy: Diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:838–50.
  62. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Eng J Med.* 2006;354:1362–9.
  63. Mauermann ML. Paraproteinemic neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2014;20:1307–22.
  64. Logothetis J, Silverstein P, Coe J. Neurological aspects of Waldenstrom macroglobulinemia; report of a case. *Arch Neurol.* 1960;3:564–73.
  65. Kelly JJ, Kyle RA, Brien OPC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology.* 1981;31:1480–3.
  66. Willrich MA, Katzmann JA. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:907–19.
  67. Yeung KB, Thomas PK, King RH, Waddy H, Will RG, Hughes RA, et al. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM IgG and IgA paraproteinemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. *J Neurol.* 1991;238:383–91.

68. Nobile-Orazio E. Neuropathy and monoclonal neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:443-59.
69. Ropper AH, Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med*. 1998;338:1601-7.
70. Quarles RH, Everly JL, Brady RO. Evidence for the close association of glycoprotein with myelin. *J Neurochem*. 1973;21:1177-91.
71. Latov N, Sherman WH, Nenmi R, Galassi G, Shyong JS, Penn AS, et al. Plasma cell dyscrasia and peripheral neuropathy with a monoclonal antibody to perypheral myelin. *N Engl J Med*. 1980;303:618-21.
72. Ilyas AA, Quarles RH, MacIntosh TD, Dobersten MJ, Trapp BD, Dalakas MC, et al. IgM in a human neuropathy related to paraproteinemia binds to a carbohydrate determinant in the myelin-associated glycoprotein and to a ganglioside. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81:1225-9.
73. Kujif ML, Eurelings M, Tio-Gillen AP, van Doorn PA, van den Berg LH, Hooijkaas H, et al. Detection of anti-MAG antibodies in polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Neurology*. 2009;73:688-95.
74. Pestronk A, Li F, Griffin J, Feldman EL, Cornblath D, Trotter J, et al. Polyneuropathy syndromes associated with serum antibodies to sulfatide and myelin-associated glycoprotein. *Neurology*. 1991;41:357-62.
75. Campagnolo M, Ferrari S, Dalla Torre C, Cabrini I, Cacciavillani M, Lucchetta M, et al. Polyneuropathy with anti-sulfatide and anti-MAG antibodies: Clinical, neurophysiological, pathological features and response to treatment. *J Neuroimmunol*. 2015;281:1-4.
76. Giannotta C, di Pietro D, Gallia F, Nobile-Orazio E. Anti-sulfatide IgM antibodies in peripheral neuropath: to test or not to test? *Eur J Neurol*. 2015;22:879-82.
77. Willison HJ, Leary O, Veitch CP, Blumhardt J, Donaghy LD, Fuhr MP, et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain*. 2001;124:1968-77.
78. Rinaldi S, Bennett DL. Pathogenic mechanisms in inflammatory and paraproteinaemic peripheral neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2014;27:541-51.
79. Vallat JM, Tabaraund F, Sindou P, Preux PM, Vandenberghe A, Steck A. Myelin widenings and MGUS-IgA: an immunoelectron microscopic study. *Ann Neurol*. 2000;47:808-11.
80. Martinez AR, Casseb RF, Nucci A, França MC Jr. Many names and a single disease: The plurality of the Sensory Neuronopathies. *Muscle Nerve*. 2016;53:999.
81. Rouvière H, Delmas A, Delmas V. Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional. Tomo 4. Barcelona: Masson; 2005. p. 118-25.
82. Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía humana. Tomo 1. Ed. Médica Panamericana; 2004. p. 405-34.
83. Comité Federal sobre Terminología Anatómica. Sociedad Anatómica Española. Terminología anatómica. Ed. Médica Panamericana; 1998. p. 132-7.
84. Rouvière H, Delmas A, Delmas V. Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional. Tomo 4. Barcelona: Masson; 2005. p. 12-5.
85. Latarjet M, Liard AR. Anatomía humana. Tomo 1. Ed. Médica Panamericana; 2004. p. 383-90.
86. Comité Federal sobre Terminología Anatómica. Sociedad Anatómica Española. Terminología anatómica. Médica Panamericana; 1998. p. 141-2.
87. Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1948;11:73-87.
88. Gwathmey KG. Sensory neuronopathies. *Muscle Nerve*. 2016;53:8-19.
89. Crowell A, Gwathmey KG. Sensory neuronopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17:79.
90. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*. 2001;124:1138-48.
91. Kalanie H, Harandi AA, Mardani M, Shahverdi Z, Morakabati A, Alidaei S. Trigeminal neuralgia as the first clinical manifestation of anti-Hu paraneoplastic syndrome induced by a borderline ovarian mucinous tumor. *Case Rep Neurol*. 2014;6:7-13.
92. Carrasco Á, Alarcón I, González C, Graus F. Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos antineuronales. *Inmunología*. 2014;33:128-36.
93. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP, Magistris M, Absi L, Mosnier JF, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol*. 2001;49:214-21.
94. Carballo OG, Ingénito FB, Ginaca AA, Carabajal P, Costa MA, Balbaryski J. Primer Consenso Argentino para la estandarización de la determinación de anticuerpos anti-nucleares por inmunofluorescencia indirecta-HEp-2. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 2012;46:3-13.
95. Vernino S, Low PA, Lennon VA. Experimental autoimmune autonomic neuropathy. *J Neurophysiol*. 2003;90:2053-9.
96. Vernino S, Ermilov LG, Sha L, Szurszewski JH, Low PA, Lennon VA. Passive transfer of autoimmune autonomic neuropathy to mice. *J Neurosci*. 2004;24:7037-42.
97. Vernino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med*. 2000;343:847-55.
98. Koike H, Watanabe H, Sobue G. The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: insights from the clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:98-106.
99. Vernino S, Hopkins S, Wang Z. Autonomic ganglia, acetylcholine receptor antibodies, and autoimmune ganglionopathy. *Auton Neurosci*. 2009;146:3-7.
100. Sandroni P, Vernino S, Klein CM, Lennon VA, Benrud-Larson L, Sletten D, et al. Idiopathic autonomic neuropathy: comparison of cases seropositive and seronegative for ganglionic acetylcholine receptor antibody. *Arch Neurol*. 2004;61:44-8.
101. Oaklander AL. Immunotherapy prospects for painful small-fiber sensory neuropathies and ganglionopathies. *Neurotherapeutics*. 2016;13:108-17.
102. Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, Bennett DL. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol*. 2014;14:368-79.
103. Peters MJ, Bakkers M, Merckies IS, Hoeijmakers JG, van Raak EP, Faber CG. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology*. 2013;81:1356-60.
104. Mathias CJ, Bannister R. Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. 5th ed Oxford: Oxford University Press; 2013.
105. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol*. 2017;16:934-44.