

Neuropatía autoinmune por anticuerpos antigangliósidos GD-1b asociada a Síndrome de Sjögren primario

Autoimmune neuropathy by anti-ganglioside GD-1b antibodies associated with primary Sjögren's Syndrome

Andrés David Sastre-Martínez MD¹, Lina María Agudelo-Rojas MD¹, Gonzalo Zúñiga-Escobar MD²

Resumen

Los términos axonal o desmielinizante, tradicionalmente difundidos en la clasificación de las polineuropatías, son interpretaciones electrofisiológicas que nos orientan a determinar el locus patogénico en donde se origina la lesión neuropática; es esta una contribución objetiva para el conocimiento de la etiología de la neuropatía correspondiente; sin embargo, en algunas circunstancias, una interpretación bimodal no permite en un principio determinar la posibilidad de un compromiso a nivel del axolema, como es posible identificarlo en algunas polineuropatías inmunomediadas que comprometen el nodo de Ranvier o sus diferentes dominios; estas neuropatías son de origen autoinmune, las cuales están caracterizadas por la presencia de anticuerpos antigangliósidos dirigidos contra epitopes antigénicos a nivel de este locus anatómico.

Este es un reporte de caso de un paciente masculino de 66 años, con debilidad progresiva en sus cuatro extremidades hasta llegar a la postración en el transcurso de unas semanas; no se reportaron infecciones sistémicas previas. Con un diagnóstico inicial de Síndrome de Guillain Barré (SGB) fue evaluado con estudios electrofisiológicos que confirmaron la existencia de una polineuropatía desmielinizante sensoriomotora y tratado con inmunoglobulina intravenosa (IgIV), con mejora clínica parcial. Dos semanas más tarde, fue readmitido con un nuevo episodio de debilidad muscular global, debido a una respuesta fluctuante del SGB al tratamiento inmunomodulador; por lo cual recibió dos ciclos de IgIV con escasa respuesta. Estudios inmunológicos complementarios confirmaron un diagnóstico de síndrome de Sjögren y mostraron anticuerpos IgM anti-GD1b positivos.

Palabras clave: Polineuropatías, debilidad, neuropatía autoinmune, anticuerpos antigangliósidos.

Abstract

The terms axonal or demyelinating, traditionally disseminated in the classification of polyneuropathies, are electrophysiological interpretations that guide us to determine the pathogenic locus where the neuropathic lesion originates; this is an objective contribution to the knowledge of the etiology of the corresponding neuropathy. However, in some circumstances, a bimodal interpretation initially does not allow determining the possibility of involvement at the axolemma level, as can be identified in some immune-mediated polyneuropathies that compromise the Ranvier node or its different domains; These neuropathies are of autoimmune origin and are characterized by the presence of anti-ganglioside antibodies directed against antigenic epitopes at this anatomical locus.

This is a case report of a 66-year-old male patient with progressive weakness in all four limbs leading to prostration over a few weeks; no prior systemic infections were reported. Initially diagnosed with Guillain-Barré Syndrome (GBS), he was evaluated with electrophysiological studies that confirmed the existence of a sensorimotor demyelinating polyneuropathy and treated with intravenous immunoglobulin (IVIg), with partial clinical improvement. Two weeks later, he was readmitted with a new episode of global muscle weakness, due to a fluctuating response of GBS to immunomodulatory treatment; therefore, he received two cycles of IVIg with little response. Complementary immunological studies confirmed a diagnosis of Sjögren's syndrome and showed positive IgM anti-GD1b antibodies.

Keywords: Polyneuropathy, weakness, autoimmune neuropathy, antiganglioside antibodies

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 2, 2024

¹Residente de Medicina Interna. Universidad del Valle, facultad de salud, departamento de medicina interna. Cali, Colombia.

²Neurólogo clínico. Profesor Titular Universidad del Valle, facultad de salud, departamento de medicina interna. Cali, Colombia.

Correspondencia:

Andrés David Sastre-Martínez

Departamento de Medicina Interna, segundo piso del Hospital Universitario del Valle, Cali-Colombia.

Teléfono: +57 3115849543

E-mail: andres.sastre@correounivalle.edu.co

Introducción

El conocimiento académico sobre el comportamiento fisiopatológico de las neuropatías periféricas se hace cada vez más extenso con el aporte de nuevos enfoques para su diagnóstico y tratamiento. La clasificación dicotómica de axonal o desmielinizante no es del todo suficiente para explicar los procesos etiológicos involucrados en las mismas¹ y se ha determinado que la autoinmunidad puede poseer un rol protagónico en la causalidad de algunas de ellas; el síndrome de Guillain-Barré (SGB) o AIDP: “Acute Inflammatory Demyelinating Polineuropathy”² y la Polineuropatía Inflamatoria Desmielinizante Crónica (CIDP): “Chronic Inflammatory Demyelinating Polineuropathy,” son las condiciones neurológicas más representativas de este tipo de neuropatías; adicionalmente al reconocimiento de estas neuropatías autoinmunes clásicas surge que la base fisiopatológica radica en la generación de autoanticuerpos dirigidos contra epítopes antigénicos específicos localizados a nivel de la región nodal y paranodal del nodo de Ranvier;^{3,4} en el paciente con neuropatía periférica subaguda, recidivante e incapacitante, la sospecha diagnóstica de esta patología debe ser considerada y por lo tanto estudiada en forma acuciosa.

Se presenta el caso de un paciente cuyas manifestaciones clínicas orientaron al diagnóstico de una polineuropatía inflamatoria desmielinizante autoinmune de inicio subagudo y curso progresivo – recidivante, la cual correspondía a una neuropatía autoinmune asociada a un síndrome de Sjögren primario.

Descripción del caso

Paciente masculino de 66 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial esencial y un episodio de infarto agudo de miocardio en el año 2023, quien consultó a un hospital de tercer nivel por presentar un cuadro clínico de veinte días de evolución caracterizado por disminución progresiva de la fuerza de los miembros inferiores y parestesias distales de los mismos; después de 5 días, esta debilidad ascendió a los miembros superiores con percepción de parestesias en manos e incapacidad creciente para la realización de las actividades básicas cotidianas; la condición de discapacidad avanzó hasta la postulación y tres días antes del ingreso el paciente presentó disnea de pequeños esfuerzos. En la revisión por sistemas se identificó que el paciente había presentado pérdida de 12 kg de peso en los últimos 5 meses. No se reportaron cuadros infecciosos recientes.

En la valoración inicial, se encontró a un paciente postrado, con buen patrón respiratorio, pero dependiente y requirente de asistencia para el desempeño de sus actividades fundamentales; no presentaba alteraciones en sus signos vitales; el examen físico revelaba la existencia de una cuadriparesia generalizada e incapacitante, que según el sistema de graduación del Medical Research Council

(MRC), revelaba una fuerza grado 3 en las extremidades superiores y grado 2 los miembros inferiores; presentaba arreflexia generalizada; no se identificó la presencia de diplopía ni de debilidad de músculos extraoculares, así como, de un nivel sensitivo medular ni de alteraciones en la función esfinteriana.

Los estudios de ingreso no mostraron alteraciones bioquímicas, metabólicas, electrolíticas ni de los parámetros de la función renal (el resto de los estudios se detalla en la tabla 1); con la sospecha diagnóstica de la existencia de un síndrome de Guillain-Barré fue evaluado con estudios de neuroconducción de las 4 extremidades que confirmaron la existencia de una polineuropatía motora-sensitiva de tipo desmielinizante (tabla 2). Se practicó una punción lumbar que identificó la presencia de una disociación albumino-citológica sin evidencia de infección; con el diagnóstico de un SGB, el paciente fue tratado inmunoglobulina G humana intravenosa durante 5 días, con mejoría inicial de la disnea y la fuerza en miembros superiores, pero con persistencia de debilidad en las extremidades inferiores. Con manejo de fisioterapia integral complementaria, el paciente en los siguientes días evolucionó satisfactoriamente, con recuperación de su capacidad para realizar marcha asistida con apoyo y de su autonomía para la realización de las actividades básicas diarias.

La evaluación sistémica incluyó la realización de estudios de autoinmunidad sistémica que documentaron positividad de Anticuerpos Nucleares Extractables (ENAS) positivos con niveles de anticuerpos anti-RO elevados; la valoración por reumatología sugirió la existencia de un síndrome de Sjögren con manifestaciones extraglandulares, por lo cual recomendó practicar una biopsia de glándulas salivares. En esta primera hospitalización, se descartaron neoplasias malignas así como paraproteinemias (La electroforesis de proteínas y niveles de inmunoglobulinas séricas se describen en la tabla 1).

Doce días después del alta hospitalaria el paciente reingresa a nuestra institución por cuadro de fiebre y nuevo deterioro de la fuerza en sus 4 extremidades; al examen físico de ingreso se documentó la reinstauración de una cuadriparesia con fuerza grado 3/5 en los miembros superiores, 2/5 en las extremidades inferiores asociada a arreflexia generalizada; se consideró que el paciente estaba cursando con una fluctuación de su polineuropatía relacionada con el tratamiento del SGB, por lo cual recibió un nuevo ciclo de inmunoglobulina G humana intravenosa durante 3 días y antibioticoterapia con meropenem para el manejo de una bacteriemia por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE); con el manejo establecido el paciente mejoró parcial y transitoriamente de la debilidad en las 4 extremidades; sin embargo después de 2 semanas presenta un tercer episodio de deterioro subagudo de la fuerza muscular en sus extremidades con cuadriparesia grado 1/5 en miembros

Tabla 1. Resultados de los estudios de laboratorio desde el inicio del cuadro.

Laboratorios	Resultado	Rango de referencia
Leucocitos	6.580 /mm ³	3.98 - 10.04 /mm ³
Neutrófilos	3.640 /mm ³	1.56 - 6.13 /mm ³
Linfocitos	2.420 /mm ³	1.18 - 3.74 /mm ³
Hemoglobina	17.4 g/dL	11.2 - 15.7 g/dL
Plaquetas	243,000 /mm ³	182,000 - 369,000 /mm ³
Calcio iónico en suero	1.23 mmol/L	1.18 - 1.32 mmol/L.
Cloro en suero	98 mmol/L	98 - 107 mmol/L
Magnesio en suero	2.20 mg/dL	1.6 - 2.3 mg/dL
Potasio en suero	5.10 mmol/dL	3.5 - 5.1 mmol/dL.
Sodio en suero	139 mmol/dL	137 - 145 mg/dL
Complemento fracción C3	122 mg/dL	88 - 165 mg/dL
Complemento fracción C4	19.7 mg/dL	14 - 44 mg/dL
Anticuerpo anti-La	3.7 U/mL	Normal < 15 U/mL Borderline 15-25 U/mL Elevado > 25 U/mL
Anticuerpos anti-Sm	1.6 U/mL	Normal < 15 U/mL Borderline 15 - 25 U/mL Elevado > 25 U/mL
Anticuerpos anti-Ro	27.8 U/mL	Normal < 15 U/mL Borderline 15 - 25 U/mL Elevado > 25 U/mL
Anticuerpos antinucleares (ANAS)	Negativo	Intervalo biológico de referencia en personas sanas: Reactivo: 1:40 del 20-30% Reactivo: 1:80 de 10-15% Reactivo: 1:160 hasta el 5% Reactivo 1:320 hasta el 2%
Anticuerpos anti-DNA	Negativo	No reactivo: Menor a 1/10 DILS Reactivo: igual o mayor a 1/10 DILS.
Albumina	4.0 g/dL	3.5 - 5 g/dL
Creatinina	0.6 mg/dL	0.52 - 1.04 mg/dL
Nitrogeno ureico (BUN)	17 mg/dL	9 - 20 mg/dL
Hemoglobina glicosilada	5.45%	0 - 6.5%
Prueba no treponémica	No reactivo	Sin valor de referencia.
Anticuerpos contra el VIH-1 y 2	Negativo	Sin valor de referencia.
HTLV I y II	0.01	No reactivo < 0.99 Reactivo > 1.0
Antígeno de superficie de Hepatitis B	0.12	Negativa < 0.9 Dudosa 0.9 - 0.99 Positiva > 1.0
Vitamina B12	4460 pg/mL	239 - 931 pg/mL
Proteína C reactiva	80.03 mg/L	0 - 9.99.
Factor reumatoideo	<8.6	0 - 11.99
Anticuerpo anti-cardiolipina IgG	3.4 GPL-U/mL	Negativo < 10 GPL-U/mL Positivo > 10 GPL-U/mL
Anticuerpo anti- cardiolipina IgM	2.6 MPL-U/mL	Negativo < 10 MPL-U/mL Positivo > 10 MPL-U/mL
Anticuerpo Anti-beta 2 glicoproteína I IgG	3.8 U/ml	Normal < 5 U/ml Borderline 5 - 8 U/ml Elevado > 8 U/ml
Electroforesis de proteínas séricas	Albumina 54.2% alfa 1 globulinas. 4.16% alfa 2 globulinas 9.1% beta globulinas 13.1% gamma 17.4%. Patrón normal.	Albumina: 58 +/- 5%. Alfa 1 Globulinas 3 +/- 1.5% Alfa 2 Globulinas 9 +/- 3% Beta globulinas 14 +/- 3% Gamma globulinas 16 +/- 4%
Niveles de inmunoglobulinas	IgA 222.77 mg/dL IgG 1014.41 mg/dL IgM 217.39 mg/dL 40-230 mg/dL. IgE 7.41 kUI/L.	IgA 70-400 mg/dL. IgG 700-1600 mg/dL. IgM 40-230 mg/dL. IgE <150 kUI/L
Punción lumbar	Presión de apertura: 13 cm H2O Aspecto: transparente, incoloro Glucosa: 68 mg/dL Proteínas: 72 mg/dL Glóbulos rojos: 250 mm ³ Polimorfonucleares: 0 mm ³ Linfocitos: 0 mm ³ Mononucleares: 0 mm ³ LDH: <41 UI/L Gram y cultivo: Negativo.	Presión de apertura: 5-15 cm H2O Glucosa: 45 - 70 mg/dL Proteínas: 15 - 45 mg/dL Glóbulos rojos: 0 mm ³ Polimorfonucleares: 0 mm ³ Linfocitos: 0 mm ³ Mononucleares: 0 mm ³

Tabla 2. Estudio de neuroconducción de miembros superiores e inferiores en la primera hospitalización.

NCD motora	Latencia (ms)	Amplitud (mV)	Velocidad (m/s)
Mediano izquierdo	NR	NR	NR
Mediano derecho	7.3 (ref. <4.0)	2.5 (ref. >5.0)	38 (ref. >50)
Peroneo izquierdo	NR	NR	NR
Peroneo derecho	NR	NR	NR
Tibial izquierdo	NR	NR	NR
Tibial derecho	NR	NR	NR
Ulnar izquierdo	NR	NR	NR
Ulnar derecho	6.0 (ref. <3.8)	1.6 (ref. >3)	29 (ref. >50)
NCD sensitiva	Inicio de latencia (ms)	Amplitud pico-base (µV)	Velocidad (m/s)
Mediano izquierdo	NR	NR	NR
Mediano derecho	NR	NR	NR
Sural izquierdo	3.2 (ref. <4.2)	13.3 (ref. >5)	44 (ref. >40)
Sural derecho	3.9 (ref. <4.2)	13.9 (ref. >5)	36 (ref. >40)
Ulnar izquierdo	NR	NR	NR
Ulnar derecho	NR	NR	NR

NCD: Neuroconducción. NR: No responde. Ref: Referencia

Hallazgos: Neuroconducciones motoras de peroneo y tibial bilateral: latencias distales prolongadas, amplitudes disminuidas con dispersión temporal y bloqueos de conducción proximales. Neuroconducciones motoras de mediano y ulnar bilateral: sin respuesta en mediano y ulnar izquierdos. Mediano y ulnar derechos con latencias distales prolongadas, velocidades de conducción y amplitudes disminuidas y dispersión temporal. Neuroconducciones sensitivas de Nervios mediano y ulnar bilaterales: sin respuesta.

Tabla 3. Estudio de neuroconducción de miembros superiores e inferiores en la segunda hospitalización.

NCD motora	Latencia (ms)	Amplitud (mV)	Velocidad (m/s)
Mediano izquierdo	9.1 (ref. <4.0)	1.8 (ref. >5.0)	26 (ref. >50)
Mediano derecho	7.3 (ref. <4.0)	2.5 (ref. >5.0)	38 (ref. >50)
Peroneo izquierdo	8.4 (ref. <6.1)	0.9 (ref. >2.5)	13 (ref. <40)
Peroneo derecho	7.1 (ref. <6.1)	1.2 (ref. >2.5)	15 (ref. >40)
Tibial izquierdo	12.5 (ref. <6.1)	1.9 (ref. >3.0)	16 (ref. >38)
Tibial derecho	10.0 (ref. <6.1)	1.0 (ref. >3.0)	27 (ref. >38)
Ulnar izquierdo	4.7 (ref. <3.8)	3.0 (ref. >3.0)	30 (ref. >30)
Ulnar derecho	5.9 (ref. <3.8)	1.3 (ref. >3)	15 (ref. >50)
NCD sensitiva	Inicio de latencia (ms)	Amplitud pico-base (µV)	Velocidad (m/s)
Mediano izquierdo	NR	NR	NR
Mediano derecho	NR	NR	NR
Sural izquierdo	3.6 (ref. <4.2)	9.7 (ref. >5)	39 (ref. >40)
Sural derecho	3.3 (ref. <4.2)	5.8 (ref. >5)	42 (ref. >40)
Ulnar izquierdo	NR	NR	NR
Ulnar derecho	NR	NR	NR

NCD: Neuroconducción. NR: No responde. Ref: Referencia

Hallazgos: Ausencia de potenciales sensitivos de nervios medianos y ulnares bilateralmente. Neuroconducción motora de nervios medianos, ulnares, tibiales y peroneos bilaterales con latencias distales prolongadas, amplitudes disminuidas (excepto en nervio ulnar izquierdo) y reducción de las velocidades de conducción. Neuroconducción sensitiva de nervios surales bilateralmente normales.

superiores e inferiores asociada a insuficiencia respiratoria; se dedujo que el paciente estaba cursando con un nuevo episodio de fluctuación relacionada con el tratamiento en SGB, por lo cual fue tratado con un nuevo ciclo inmunoglobulina intravenosa durante 5 días y asistencia ventilatoria, sin obtenerse mejoría clínica.

Un segundo estudio de neuroconducción de extremidades ratificó la existencia de una polineuropatía motora-sensitiva mixta, axonal y desmielinizante, afectando en

forma simétrica a las 4 extremidades (tabla 3). por la positividad de los anticuerpos tipo ENA y anti-Ro en sangre se le realizó una biopsia de glándulas salivares que confirmó el diagnóstico de síndrome de Sjögren; es así como se postuló que la polineuropatía de este paciente podría corresponder a una manifestación extraglandular de esta enfermedad. Con la confirmación diagnóstica de un síndrome de Sjögren se decidió iniciar tratamiento con rituximab y ciclofosfamida en esquema NIH.

Después de 2 meses de evolución del cuadro clínico y con base en el comportamiento de la enfermedad, los estudios de neurofisiología y de autoinmunidad sistémica, se definió que el paciente cursaba con una polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante recidivante y recurrente asociada a un Síndrome de Sjögren; dada la base autoinmune de esta asociación y el curso tan agresivo de esta neuropatía se consideró la posibilidad de que el paciente estuviese cursando con una neuropatía autoinmune, por anticuerpos antigangliósidos IgM e IgG: GM1, GM2, GM3, GM4, GD1A, GD1B, GD2, GD3, GT1A, GT1B, GQ1B a nivel del Nodo de Ranvier; los estudios completos correspondientes reportaron positividad de los anticuerpos IgM anti-GD1b, configurando así el diagnóstico de Neuropatía Autoinmune por Anticuerpos Anti-GD1b en relación a un síndrome de Sjögren; se prescribió el tratamiento inmunosupresor propuesto con mejoría leve de la fuerza en las 4 extremidades y el paciente fue dado de alta hospitalaria para tratamiento integral domiciliario.

Discusión

Las polineuropatías se clasifican tradicionalmente como axonales o desmielinizantes de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad y el locus anatómico afectado a nivel del nervio; las características clínicas de la enfermedad y los estudios electrofisiológicos son determinantes en la conclusión diagnóstica correspondiente;¹ sin embargo, esta clasificación no incluye la identificación de los cambios microestructurales que pueden estar restringidos a la región nodal del Nodo de Ranvier y que pueden generar una categoría diagnóstica adicional como son las neuropatías autoinmunes, especialmente, mediadas por anticuerpos antigangliósidos a ese nivel.² Los gangliósidos o glucolípidos poseen una membrana lipídica compuesta por ceramidas y hexosas que proporcionan estabilidad a la unión del axón a la mielina y participan en la regulación funcional de los canales de sodio en la región paranodal del nervio; al estar expuestos a la acción autoinmune, los anticuerpos que se adhieren a los mismos en estas zonas anatómicas inactivan a los canales iónicos correspondientes generando degeneración axonal primaria.³

En la década de los años noventa, el concepto de síndrome de Guillain-Barre era intercambiable por el de Polirradiculopatía Inflamatoria Desmielinizante Aguda; sin embargo, desde que se reportó la existencia de una neuropatía motora aguda, principalmente axonal (como una variante de SGB), asociada a anticuerpos IgG1 e IgG3 contra el gangliósido GM1, se iniciaron los estudios sobre neuropatías autoinmunitarias antinodales; en las últimas tres décadas se han destacado investigaciones sobre la existencia de otros anticuerpos antigangliósidos, como son los anti-GD1a, GD1b y GQ1b, que pueden dar lugar a este tipo de neuropatías.⁴ En contraste, la poli-

neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP), definida como un desorden inmunológico macrófago – mediado, da lugar a un cuadro clínico de más lenta evolución, con una progresión inicial de síntomas motores y/o sensitivos en al menos 8 a 12 semanas; esta patología se caracteriza por un daño axonal y desmielinizante de los nervios periféricos atribuible también a una etiología autoinmune contra la mielina del nervio;⁵ sin embargo debe destacarse, que en aquellos casos que cumplen con los criterios diagnósticos clásicos, también se ha identificado la presencia de anticuerpos contra las Contactina-1 (CNTN-1), Proteína asociada a contactina-1 (Caspr-1), Neurofascina-155 (NF-155) y Pan-neurofascina (Pan-NF) ubicadas en la región paranodal y nodal del nervio.⁶

Los lineamientos propuestos por la EAN/PNS para la evaluación de pacientes con CIDP en el año 2021, recomiendan hacer pruebas para la identificación de anticuerpos antinodales y paranodales (tabla 4).⁷ Estos son tradicionalmente detectados en suero o en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes por interrupción de la barrera hematoencefálica.⁸ Recientemente se ha recomendado el estudio de anticuerpos antigangliósidos en pacientes con neuropatía recurrente de evolución aguda; su identificación puede ser útil para diferenciar un evento de fluctuación relacionada con el tratamiento del SGB versus una neuropatía autoinmune⁹ o cuando la presentación clínica es severa y no hay respuesta al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis.¹⁰ Actualmente, las directrices recomiendan que la realización de estudios electrofisiológicos incluyan la valoración minuciosa de la conducción motora y sensitiva para la documentación de la existencia de criterios de desmielinización, los cuales se especifican en el documento de referencia;⁷ en el escenario agudo es necesario detectar la presencia de bloqueos en la conducción reversible con estudios secuenciales de electrofisiología; el registro de bloqueos de conducción a nivel de los nervios periféricos puede ser identificado en pacientes con neuropatía axonal motora aguda (Acute Motor Axonal Neuropathy o AMAN, por

Tabla 4. Indicaciones para solicitar anticuerpos contra el nodo/paranodo de Ranvier.⁷

CIDP resistente a terapias estándar como inmunoglobulina intravenosa o esteroides.
Inicio agresivo agudo o subagudo.
Diagnóstico previo de síndrome de Guillain Barre o CIDP de inicio agudo.
Tremor de baja frecuencia, ataxia desproporcionada al compromiso sensorial u otras características cerebrales.
Debilidad distal predominante.
Insuficiencia respiratoria y compromiso de nervios craneales.
Asociación con síndrome nefrótico.
Niveles muy elevados de proteínas en líquido cefalorraquídeo.

Adaptado de Van den Bergh et al.

sus siglas en inglés) o polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (Acute Inflammatory Demyelinating Polineuropathy o AIDP).⁴

El compromiso del sistema nervioso por síndrome de Sjögren primario es una complicación de prevalencia variable y puede provocar afectación del sistema nervioso central y/o periférico.¹¹ A nivel periférico puede asociarse a neuropatías periféricas severas cuya instauración puede preceder a la presentación de sequedad de las mucosas (sicca); su incidencia es desconocida y probablemente subestimada; Los hallazgos electrofisiológicos no revelan hallazgos patognomónicos; un 23% demuestran un patrón desmielinizante, un 36% reflejan un axonal y un 41% un patrón mixto (axonal y desmielinizante).¹² En algunos casos se ha descrito la identificación de anticuerpos IgG e IgM anti-gangliósido GM1, pero con mecanismos fisiopatológicos poco claros.¹³ No se ha encontrado ninguna asociación entre la existencia de anticuerpos anti-GD1b y enfermedades del tejido conectivo; sin embargo, si se ha identificado su presencia en neuropatías inmunomediadas de inicio agudo.¹⁴

Los únicos tratamientos comprobados para el tratamiento del Síndrome de Guillain Barré son la inmunoglobulina G humana intravenosa y la plasmaféresis.¹⁰ En el caso de la CIDP, el manejo terapéutico se basa en el uso de corticosteroides orales, intravenosos, la inmunoglobulina endovenosa y/o la plasmaféresis.⁷ Sin embargo, como se comentó anteriormente, las neuropatías autoinmunes son entidades diferentes y hasta el momento no hay directrices claras sobre su tratamiento. En su presentación clínica inicial el enfoque terapéutico emplea las mismas estrategias que se utilizan en SGB o en CIDP;^{7,10} sin embargo, la respuesta clínica en estos casos no es usualmente favorable;⁴ cuando estas estrategias resultan ineficaces se recurre entonces a la implementación de otros tratamientos inmunomoduladores como son la ciclofosfamida, ciclosporina o el rituximab;⁷ son estas a su vez opciones terapéuticas empleadas tradicionalmente para el manejo de pacientes con manifestaciones extraglandulares por el síndrome de Sjögren.

Es recomendable reconocer la presencia de anticuerpos específicos y realizar el tamizaje de subclases de inmunoglobulina G por implicaciones terapéuticas correspondientes; por ejemplo en pacientes con afectación de la región nodal por anticuerpos de subclase IgG1, IgG2 e IgG3 puede haber una mejor respuesta al tratamiento con inmunoglobulina G humana intravenosa; sin embargo, cuando hay un cambio de clase de anticuerpos a IgG4, por exposición prolongada al antígeno y al efecto de las células T reguladoras, el curso de la enfermedad se torna progresivo y resistente al tratamiento con inmunoglobulina.⁷ Se ha descrito el uso de eculizumab cuando hay presencia de anticuerpos IgG3 y se ha propuesto el uso de rituximab cuando se identifica la subclase IgG4.^{7,15} Se necesitan estu-

dios adicionales para validar estas estrategias y para evaluar la eficacia de otros tratamientos novedosos. No se han descrito estrategias terapéuticas cuando hay presencia de anticuerpos de clase IgM en estos pacientes.

Conclusión

Las neuropatías autoinmunes son entidades complejas de difícil diagnóstico y tratamiento; su reconocimiento requiere de un acertado juicio clínico, evaluaciones metabólicas, autoinmunes sistémicas completas y la corroboración de su existencia mediante estudios electrofisiológicos especializados; la búsqueda de anticuerpos antigangliósidos es recomendable especialmente en aquellos pacientes con neuropatías periféricas agresivas, recurrentes o recidivantes; aunque las directrices actuales ofrecen una guía para un apropiado diagnóstico, aún no logran brindar estrategias claras para su tratamiento; la relación entre la neuropatía autoinmune y el síndrome de Sjögren confirmada en este caso indica la necesidad de la exploración sistémica obediente en pacientes con neuropatías periféricas; el conocimiento de la existencia de gangliósidos a nivel del nodo de Ranvier susceptibles a la agresión autoinmune, permite abrir el espectro diagnóstico diferencial sobre neuropatías periféricas potencialmente invalidantes en nuestros pacientes.

Referencias

1. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodoparaneuropathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol.* 2013; 124(10):1928-34. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.03.025>
2. Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86(11):1186-95. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310097>
3. Urdiales-Sánchez S, González-Montaña JR, Díaz-Pérez R, Calvo-Calleja P, Gutiérrez-Trueba MA, Urdiales-Urdiales J. Nodopathies in the Early Diagnosis of Axonal Forms of Guillain-Barré Syndrome. *Front Neurol.* 2022; 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.902172>
4. Uncini A. Autoimmune nodoparaneuropathies 10 years later: Clinical features, pathophysiology and treatment. *J Peripher Nerv Syst.* 2023; 28(S3):S23-S35. <https://doi.org/10.1111/jns.12569>
5. Stino AM, Naddaf E, Dyck PJ, Dyck PJB. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy-Diagnostic pitfalls and treatment approach. *Muscle Nerve.* 2021; 63(2):157-169. <https://doi.org/10.1002/mus.27046>
6. Querol L. Autoimmune nodopathies: treatable neuropathies beyond traditional classifications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021; 92(10):1025. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326676>

7. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, Attarian S, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *Eur J Neurol.* 2021; 28(11):3556-3583. <https://doi.org/10.1111/ene.14959>
8. Martín-Aguilar L, Lleixà C, Pascual-Goñi E. Autoimmune nodopathies, an emerging diagnostic category. *Curr Opin Neurol.* 2022; 35(5):579-585. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001107>
9. Rajabally YA, Attarian S, Delmont E. Evolving Immunologic Perspectives in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Inflamm Res.* 2020; 13:543-549. <https://doi.org/10.2147/JIR.S224781>
10. Van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Attarian S, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol.* 2023; 30(12):3646-3674. <https://doi.org/10.1111/ene.16073>
11. Fan G, Dai F, Chen S, Sun Y, Qian H, Yang G, et al. Neurological Involvement in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2021; 27(2):50-55. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001128>
12. Seeliger T, Prenzler NK, Gingele S, Seeliger B, Körner S, Thiele T, et al. Neuro-Sjögren: Peripheral Neuropathy With Limb Weakness in Sjögren's Syndrome. *Front Immunol.* 2019; 10:1600. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01600>
13. Giordano N, Lucani B, Amendola A, Geraci S, Santacroce C, Gennari C, et al. IgG and IgM antiganglioside M1 antibodies in primary Sjogren's syndrome with and without peripheral neuropathy. *Clin Rheumatol.* 2003; 22(3):256-8. <https://doi.org/10.1007/s10067-003-0709-2>
14. Taams NE, Notermans NC, Fokkink WR, Tio-Gillen AP, Huizinga R, Schreurs MWJ, et al. Clinical relevance of serum antibodies to GD1b in immune-mediated neuropathies. *J Peripher Nerv Syst.* 2018; 23(4):227-234. <https://doi.org/10.1111/jns.12285>
15. Briani C, Visentin A. Therapeutic Monoclonal Antibody Therapies in Chronic Autoimmune Demyelinating Neuropathies. *Neurotherapeutics.* 2022; 19(3):874-884. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01222-x>