



Revisión

Autoanticuerpos en neuropatías inflamatorias inmunomediadas

Lorena Martín-Aguilar, Elba Pascual-Goñi y Luis Querol*

Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de marzo de 2019

Aceptado el 4 de junio de 2019

On-line el 20 de agosto de 2019

Palabras clave:

Neuropatías inmunomediadas

Síndrome de Guillain-Barré

CIDP

Neuropatía motora multifocal

GMSI-P

Autoanticuerpos

RESUMEN

Las neuropatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades raras del sistema nervioso caracterizadas por la disfunción y el daño de diferentes estructuras de los nervios periféricos. Este grupo incluye el síndrome de Guillain-Barré, la polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica, la neuropatía motora multifocal o las neuropatías asociadas a gammopatía monoclonal. La inmunopatogenia de estas enfermedades no es bien conocida, pero las células B y los autoanticuerpos parecen tener un papel clave en su desarrollo. Se han descrito autoanticuerpos dirigidos contra estructuras del nervio periférico como los gangliosidos, los anticuerpos dirigidos contra proteínas del nodo de Ranvier o la glucoproteína asociada a la mielina, que permiten identificar subgrupos de pacientes con fenotipos clínicos específicos asociados a dichos autoanticuerpos. Por todo ello, estos anticuerpos son de gran utilidad en la práctica clínica. Esta revisión se centra en la relevancia diagnóstica y terapéutica de los autoanticuerpos en las neuropatías inmunomediadas.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Autoantibodies in immune-mediated inflammatory neuropathies

ABSTRACT

Inflammatory neuropathies are a rare and heterogeneous group of diseases of the nervous system characterized by the dysfunction and damage of different structures of the peripheral nerves. This group includes Guillain-Barré syndrome, chronic demyelinating inflammatory polyradiculoneuropathy, multifocal motor neuropathy or neuropathies associated with monoclonal gammopathy. The aetiology of these diseases is unknown, but B cells and autoantibodies play a key role in their pathogenesis. Autoantibodies against peripheral nerve molecules such as gangliosides, proteins of the Ranvier node or myelin-associated glycoprotein have been described, allowing the identification of subgroups of patients with specific clinical phenotypes. For all these reasons, these antibodies are useful in clinical practice. This review focuses on the diagnostic and therapeutic relevance of autoantibodies in inflammatory neuropathies.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las neuropatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades raras del sistema nervioso periférico. Se caracterizan por síntomas motores y sensitivos que suelen ser incapacitantes y que, generalmente, mejoran con tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores¹. El diagnóstico de estas enfermedades se basa en criterios clínicos y electrofisiológicos, lo que determina una

gran heterogeneidad en su espectro clínico. Existen formas agudas englobadas en el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y sus variantes, y crónicas como la polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP), la neuropatía motora multifocal (NMM) o la polineuropatía asociada a gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI-P). La presencia de infiltrados inflamatorios en nervios y raíces nerviosas² apoyan la patogenia autoinmune de estas enfermedades. Aunque los mecanismos inmunopatogénicos exactos de estas enfermedades son en gran parte desconocidos, la respuesta al tratamiento inmunomodulador con inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) o recambio plasmático sugiere que los autoanticuerpos tienen un papel clave en su desarrollo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lquerol@santpau.cat (L. Querol).

En los últimos años se han descrito varios autoanticuerpos que reconocen diferentes antígenos localizados en el nervio periférico y que se asocian a fenotipos clínicos específicos, incluyendo perfiles de respuesta al tratamiento que difieren de las variantes no asociadas a autoanticuerpos. Un ejemplo paradigmático es la descripción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos del paranodo y el nodo de Ranvier en la CIDP. Estos son la neurofascina-155 (NF155)³, la neurofascina nodal (NF140/186)⁴, la contactina-1 (CNTN1)⁵ y la proteína asociada a contactina-1 (CASPR1)⁶, que están presentes en un 5-10% de los pacientes. La descripción de estos autoanticuerpos ha supuesto un impulso en el campo de las neuropatías inmunomediadas, no solo por su utilidad directa en la práctica clínica como biomarcadores diagnósticos, sino porque, por primera vez, demuestran la existencia de distintos subtipos de enfermedad con dianas antigénicas y mecanismos inmunopatogénicos diversos. En esta revisión profundizaremos en los autoanticuerpos y su relevancia clínica en las neuropatías inmunomediadas agudas y crónicas.

Síndrome de Guillain-Barré

El SGB se caracteriza por una debilidad simétrica y ascendente con hiporreflexia o arreflexia, de curso agudo y monofásico, que alcanza su peor momento en aproximadamente 4 semanas. Aunque los síntomas predominantes son motores; los síntomas sensitivos, como las parestesias o la hipoestesia, son bastante comunes en el SGB típico y, generalmente, se presentan de forma distal y simétrica. Es la neuropatía paralítica aguda más frecuente y más grave, afectando aproximadamente a 100.000 personas por año en todo el mundo⁷. Su tratamiento se basa en las IgIV y la plasmaféresis.

Sus criterios diagnósticos clásicos están bien definidos y la sospecha clínica se apoya en la disociación albumino-citológica en líquido cefalorraquídeo (LCR) y en los criterios electrofisiológicos⁸, pero los pacientes difieren considerablemente en su forma de presentación, curso clínico y pronóstico. Además, el diagnóstico diferencial es amplio con otras causas de debilidad aguda, por lo que disponer de biomarcadores específicos como los anticuerpos puede ser clave para confirmar el diagnóstico. Dentro de este síndrome se han descrito varias formas clínicas y electrofisiológicas con diferentes pronósticos. Los subtipos más comunes de SGB son la polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda y la neuropatía motora axonal aguda (AMAN). Existen otras variantes clínicas menos frecuentes, como la neuropatía sensitivo-atáxica aguda, caracterizada por el predominio de ataxia con Romberg positivo y la positividad de anticuerpos frente al epítipo disialosil⁹; el síndrome de Miller-Fisher (SMF), caracterizado por oftalmoplejía, ataxia y arreflexia con anticuerpos anti-GQ1b positivos¹⁰ o la encefalitis de Bickerstaff, clínicamente similar al SMF más somnolencia y signos de afectación de vías largas, también asociada a anti-GQ1b¹¹. Finalmente, la variante faringo-cérvido-braquial, que se presenta en forma de parálisis bulbar aguda y debilidad proximal de extremidades superiores, y se asocia a anticuerpos anti-GT1a¹².

Inmunopatogenia

La inmunopatogenia del SGB es relativamente desconocida y la mayor parte de los hallazgos descritos se basan en el modelo animal de la neuritis aguda experimental. Existen también varios estudios de necropsias en pacientes con SGB, en los que se describe edema, desmielinización segmentaria, daño axonal e infiltrados inflamatorios, con una afectación más importante de la raíz como más proximal es el segmento analizado. El hallazgo más específico de las neuropatías inflamatorias es la presencia de infiltrados inflamatorios en el espacio endoneural. En algunos pacientes con

SGB se ha demostrado la existencia de depósitos de complemento en la membrana de los nervios periféricos¹³, por lo que se postula que la activación del complemento mediada por la unión de anticuerpos específicos dirigidos contra epítomos de la célula de Schwann sería determinante en la aparición de desmielinización¹⁴. Entre los diferentes mecanismos inmunopatogénicos propuestos en las variantes AMAN del SGB está el ataque mediado por autoanticuerpos dirigido contra estructuras del nodo de Ranvier. En estos pacientes no existe desmielinización o infiltrados inflamatorios periféricos, pero aparecen depósitos de IgG y complemento en el axolema de las fibras motoras¹⁴. Estos cambios pueden ser inicialmente reversibles, lo que explica la rápida recuperación de algunos pacientes.

Recientemente, se ha introducido un concepto nuevo en la fisiopatología de las neuropatías inmunomediadas: la nodopatía¹⁵. Este concepto nace del descubrimiento de la participación de la región nodal en la fisiopatología de las neuropatías inmunomediadas y de la necesidad de reformular la clasificación de las neuropatías como desmielinizantes o axonales en aquellos pacientes en los que no hay afectación desmielinizante clara ni denervación en el electromiograma de aguja, pero en los que existe una caída de la amplitud de los potenciales motores en la neurografía, traduciendo un fallo de la conducción motora que es reversible cuando mejora el cuadro.

Anticuerpos antigangliósido y mimetismo molecular

Aproximadamente 2 tercios de los pacientes con SGB reportan haber presentado síntomas infecciosos 6 semanas antes del inicio de los síntomas¹⁶; típicamente después de una infección gastrointestinal o respiratoria, en la que la respuesta inmunitaria genera anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con los gangliósidos en las membranas nerviosas. Esta respuesta autoinmune ocasiona un daño en los nervios o un bloqueo funcional de la conducción nerviosa. El tipo de infección precedente y la especificidad de los anticuerpos antigangliósido determinan en gran medida el subtipo y el curso clínico del SGB. El patógeno más común que precede al SGB en un 30-40% de los casos es *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*), asociado al subtipo AMAN, aunque otros patógenos como el *Mycoplasma*, *Haemophilus*, *Citomegalovirus* y, más recientemente, el virus Zika¹⁷ o la hepatitis E¹⁸ se han asociado a SGB. El antecedente de vacunación previa también se ha asociado con el desarrollo del SGB.

Esta relación directa con una infección previa ha llevado a proponer la teoría del mimetismo molecular entre antígenos del agente infeccioso y el nervio periférico. La infección por *C. jejuni* determina la aparición de anticuerpos contra el lipooligosacárido de la pared celular de la bacteria, que es estructuralmente similar al gangliósido GM1 y GD1a, presentes en el nervio y la unión neuromuscular¹⁹ (fig. 1).

Los anticuerpos antigangliósido son anticuerpos oligoclonales que activan el complemento y que afectan a la función del nodo de Ranvier en los axones motores²⁰. La descripción de la aparición de un SGB motor en 7 pacientes tras la inyección de gangliósidos parenterales²¹ apoya su papel en la patogenia de la enfermedad. Los gangliósidos principales del sistema nervioso incluyen GM1, GM2, GD1a, GD1b, GT1a, GT1b y GQ1b, y tienen localizaciones específicas en inmunohistoquímica de nervios periféricos: por ejemplo, el gangliósido GD1a se localiza en las fibras motoras y GD1b en los ganglios raquídeos dorsales²². Así pues, la presencia del epítipo GQ1b en los nervios de la musculatura ocular extrínseca explicaría la oftalmoparesia en el SMF y su presencia en los ganglios raquídeos dorsales explicaría la ataxia asociada. La asociación de cada subtipo de gangliósido con el fenotipo de SGB está detallada en la tabla 1.

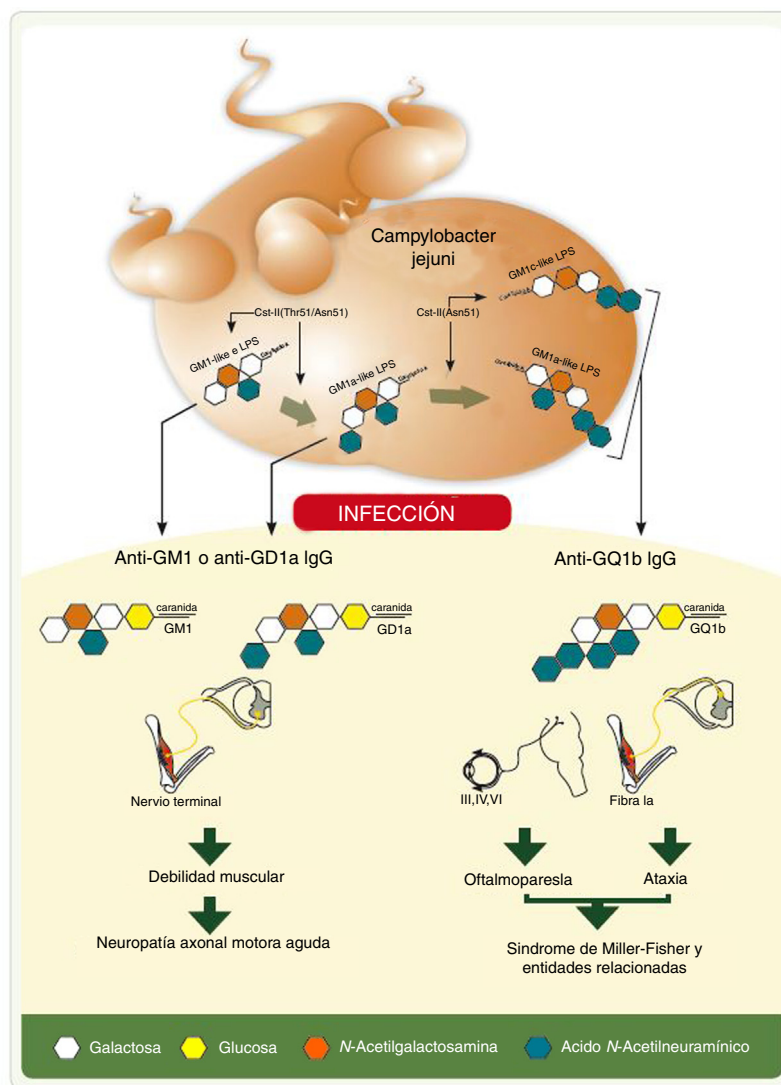


Figura 1. Estructura de los gangliósidos y mimetismo molecular. La presencia de una estructura de lipooligosacárido de membrana bacteriana en *Campylobacter* similar a los gangliósidos GM1, GD1a o GQ1b puede determinar reacción cruzada por anticuerpos contra el nervio periférico.

Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica

La CIDP es la neuropatía inflamatoria crónica más frecuente. Su forma de presentación típica (en el 75% de los casos) se caracteriza por debilidad de predominio proximal y síntomas sensitivos distales en las 4 extremidades de instauración progresiva en al menos 8 semanas. En algunos pacientes el inicio de los síntomas es agudo, por lo que pueden ser erróneamente diagnosticados de SGB. El espectro de la CIDP abarca además variantes atípicas con debilidad de predominio distal (variante DADS), formas de presentación asimétrica o focales (síndrome de Lewis-Sumner) y formas puramente motoras, sensitivas o atáxicas. En todos los casos el diagnóstico se realiza con base en criterios clínicos y electrofisiológicos²³, cuyo objetivo es detectar todos aquellos pacientes que se beneficiarían de tratamiento inmunomodulador. Esto determina una gran heterogeneidad clínica en pacientes que, a pesar de compartir un mismo diagnóstico, pueden diferir en el fenotipo clínico, respuesta al tratamiento y mecanismo inmunopatogénico de su enfermedad.

La patogenia de la CIDP está mediada por la inmunidad celular y humoral¹. El hallazgo patológico característico de la CIDP es la desmielinización segmentaria con presencia variable de infiltrados inflamatorios de predominio monocítico, pero también de

linfocitos T CD4+ y CD8+. Además, en la biopsia de nervio sural se pueden observar depósitos de inmunoglobulinas y complemento que implican a la inmunidad humoral en la CIDP². El tratamiento consiste en IgIV o inmunoglobulinas subcutáneas, glucocorticoides orales (1 mg/kg/día) o en pulsos intravenosos y la plasmaféresis¹.

Autoanticuerpos en la polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP)

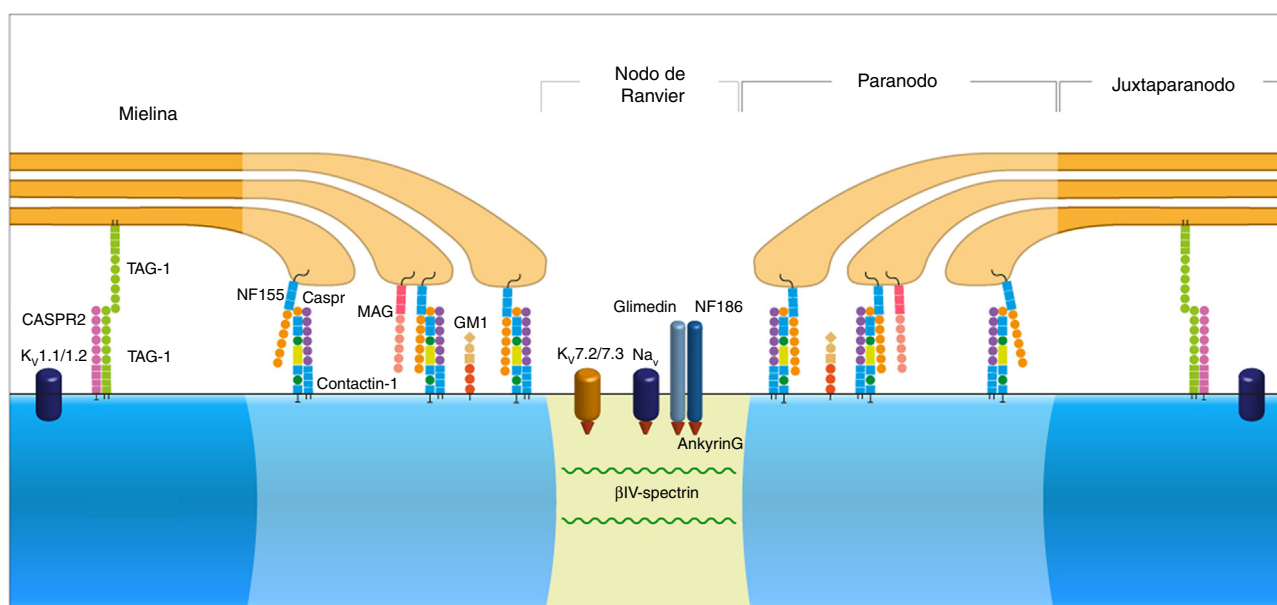
La buena y rápida respuesta de la CIDP al tratamiento con IgIV o plasmaféresis, así como la presencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en las biopsias de nervio sural de pacientes, llevaron a la hipótesis de que la enfermedad estaba mediada por autoanticuerpos. Además, varios grupos describieron la desestructuración del nodo de Ranvier en biopsias de pacientes con CIDP²⁴. Recientemente, diversos grupos, incluido el nuestro, han descrito la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas del nodo y paranodo de Ranvier hasta en el 5-10% de los pacientes con CIDP (fig. 2). Estos antígenos son la NF155, la CNTN1, la NF140/186 y CASPR1, proteínas extracelulares ancladas a la mielina o el axón, que intervienen en la adhesión celular y son claves para la mielinización, la organización molecular del nodo de Ranvier y, por tanto,

Tabla 1

Autoanticuerpos en las neuropatías inmunomediadas y fenotipos clínicos asociados

Neuropatía	Autoanticuerpo	Fenotipo clínico	Frecuencia
SGB	Anti-GM1 IgG	AMAN	30%
	Anti-GD1a IgG	AMSAN	
	GD1b IgG	SGB sensitivo	Desconocida
	Disialosil IgG	ASAN	Desconocida
	GQ1b IgG	Síndrome de Miller-Fisher: oftalmoplejía, ataxia y arreflexia	95% de SMF
	GT1a IgG	Parálisis faringo-cérvido-braquial: afectación orofaríngea, cervical y braquial proximal	50%
CIDP	Anti-NF155 IgG4	Déficit motor distal, temblor, ataxia cerebelosa, mala respuesta IgIV	5-10%
	Anti-NF140/186 IgG4	Inicio subagudo y agresivo, bloqueos de la conducción, síndrome nefrótico asociado	2%
	Anti-CNTN-1 IgG4	Neuropatía de inicio agudo y agresivo, mala respuesta IgIV	5%
		Síndrome nefrótico asociado	
	Anti-CASPR-1 IgG4	Neuropatía desmielinizante con dolor intenso	< 1%
	Anti-GM1 IgM	Fenotipo no descrito	6%
NMM	Anti-GM1 IgM	Neuropatía motora focal y asimétrica sin afectación sensitiva y con o sin bloqueos de la conducción en el EMG	50%
GMSI-P	Anti-MAG IgM	Afectación predominantemente sensitiva distal, afectación motora distal leve, ataxia, temblor	50%
	Antisulfátido IgM	Fenotipo variable	1%
	Antidisialosil IgM	Ataxia, oftalmoparesia, afectación bulbar	1%

AMAN: neuropatía motora axonal aguda; AMSAN: neuropatía aguda sensitivo-motora axonal; ASAN: neuropatía sensitivo-atáxica aguda; CASPR-1: proteína asociada a contactina-1; CIDP: polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica; CJ: *Campylobacter jejuni*; CNTN-1: contactina-1; EMG: electromiograma; GMSI-P: neuropatía desmielinizante asociada a gammapatía monoclonal de significado incierto; IgG: Inmunoglobulina G; IgIV: inmunoglobulinas intravenosas; IgM: inmunoglobulina M; LCR: líquido cefalorraquídeo; MAG: glucoproteína asociada a la mielina; NF140/186: neurofascina-140/186; NF155: neurofascina-155; NMM: neuropatía motora multifocal; SGB: síndrome de Guillain-Barré; SMF: síndrome de Miller-Fisher.



© Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Figura 2. Nodo de Ranvier y autoanticuerpos. Las fibras mielinizadas están organizadas en distintos dominios: el nodo, el paranodo, el juxtaparanodo y el internodo. En el nodo, la mielina se interrumpe y el axolema está en contacto directo con el líquido extracelular, aunque está cubierto por las microvellosidades de la célula de Schwann. En el paranodo, los bucles (*loops*) de la mielina no compactados están fuertemente unidos al axolema y en los internodos los axones están envueltos por mielina compacta. CNTN1 y CASPR1 se expresan en las neuronas y forman un complejo que se une a NF155 (su homólogo glial) en los bucles paranodales. Este complejo permite la compartimentación de los canales de sodio dependientes de voltaje en los nodos y los canales de potasio dependientes de voltaje en los juxtaparanodos. En la CIDP los anticuerpos IgG4 se unen a CNTN1 o NF155, interfiriendo en la unión axoglial entre CNTN1 y CASPR1 (axonales) con NF155 (glial), desestructurando el paranodo y alterando la conducción saltatoria.

para preservar la conducción saltatoria. Curiosamente, los autoanticuerpos descritos son predominantemente del isotipo IgG4, lo que les confiere unas características únicas: no son capaces de activar complemento ni la citotoxicidad mediada por células y tienen una alta afinidad antigénica, por lo que interfieren en las interacciones entre los antígenos y sus ligandos²⁵. Al desestructurar la anatomía del nodo de Ranvier y su función, dificultan la conducción saltatoria.

En los pacientes con CIDP y autoanticuerpos IgG4 se ha reportado una respuesta pobre a las IgIV, aunque los mecanismos por los cuales sucede esto se desconocen. Sin embargo, la terapia anti-CD20 ha mostrado ser muy efectiva en estos subgrupos de pacientes²⁶. Por tanto, la detección de estos autoanticuerpos no solo tiene implicaciones diagnósticas, sino también pronósticas y de elección de tratamiento.

Anticuerpos anti-neurofascina-155 (NF155)

Alrededor de un 5% de los pacientes con CIDP tiene anticuerpos anti-NF155^{27,28}. Estos pacientes presentan un fenotipo singular diferente del de la CIDP típica. Este se caracteriza por clínica motora predominantemente distal, temblor de gran amplitud y ataxia con características cerebelosas²⁸. Las biopsias de nervio sural de estos pacientes se caracterizan por la desaparición de la unión entre los bucles paranodales de las células de Schwann y el axón en ausencia de infiltrados inflamatorios²⁹. Por otra parte, los pacientes con CIDP NF155+ son portadores con una alta frecuencia del alelo DRB1*15 del HLA de clase II³⁰. Finalmente, los pacientes no suelen responder al tratamiento a IgIV, mientras que sí pueden responder a glucocorticoides y a terapias deplectoras de células B²⁶. Todas estas peculiaridades apoyan que la CIDP NF155+ es una entidad diferente de la CIDP típica.

Anticuerpos anti-contactina-1 (CNTN1)

Nuestro grupo describió por primera vez la presencia de anticuerpos IgG4 anti-CNTN1 en 2 pacientes con CIDP agresiva de inicio agudo predominantemente motor con denervación en la electromiografía⁵. Estos pacientes presentaban mala respuesta a IgIV probablemente debido a que los autoanticuerpos eran del isotipo IgG4, y sin embargo, respondieron a tratamiento deplectivo de células B con rituximab²⁶. Otros grupos confirmaron la presencia de anticuerpos anti-CNTN1 y asociaciones fenotípicas similares a las descritas en nuestros pacientes en sus cohortes de pacientes con CIDP^{31,32}. La biopsia de nervio sural en CIDP anti-CNTN1 + también detecta la presencia de disección de la unión axoglial en el paranodo, en ausencia de infiltrados inflamatorios³³.

Recientemente se han reportado casos de pacientes con CIDP anti-CNTN1+ y síndrome nefrótico asociado^{34,35}. Estos pacientes presentaban proteinuria en rango nefrótico, hipoalbuminemia, alteración variable del filtrado glomerular y glomerulonefritis con depósitos de IgG4, sin complemento. El mecanismo por el cual la presencia de los anticuerpos anti-CNTN1 se asocia a la glomerulonefritis no se conoce, pero podría deberse a su unión a la CNTN1 expresada en los podocitos.

Los anticuerpos anti-CNTN1 IgG4 han demostrado su patogenicidad tanto *in vitro* como *in vivo*, convirtiéndose en los primeros anticuerpos patogénicos descritos en CIDP³⁶. De nuevo, los anti-CNTN1 demuestran que la detección de anticuerpos específicos es fundamental para optimizar el diagnóstico y el manejo en estos pacientes.

Anticuerpos contra la proteína asociada a la contactina-1 (CASPR1)

Los anticuerpos anti-CASPR1 se describieron en 2 pacientes, uno con CIDP y otro con SGB⁶. En ambos, se detectó depósito de IgG en los paranodos de preparaciones de fibras de nervio sural. La biopsia de piel de estos pacientes mostró una disrupción de la arquitectura del paranodo y en la biopsia de nervio sural se objetivaron depósitos de IgG en el paranodo. En estos pacientes el dolor fue uno de los síntomas predominantes, posiblemente debido a la unión de IgG a las neuronas de los ganglios raquídeos dorsales. Estos hallazgos no se han replicado hasta la fecha en otras cohortes de pacientes con neuropatías inmunomediadas.

Anticuerpos anti-neurofascina-140/186 (NF40/86)

Recientemente se han identificado autoanticuerpos dirigidos contra las isoformas NF140/186⁴ de neurofascina (localizadas en el nodo de Ranvier) en pacientes con CIDP. Estos pacientes compartían un fenotipo grave de inicio subagudo, con ataxia

sensitiva y en algunos casos afectación craneal. Además, 2 de los pacientes presentaron un síndrome nefrótico. En el estudio electrofisiológico destacaban bloqueos de la conducción o disminución de las amplitudes motoras distales, que se recuperaban tras la remisión clínica. Estos hallazgos, indicativos de nodopatía, fueron corroborados posteriormente mediante la descripción de un paciente con anticuerpos contra neurofascina nodal cuyos nervios surales presentaban una alteración de la estructura del nodo con desaparición de los microvilli de las células de Schwann³⁷.

Otros autoanticuerpos en la polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP)

En los estudios de cribado sistemático de autoanticuerpos, algunos pacientes con CIDP presentan reactividad contra células de Schwann, que indica la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra estructuras de la mielina^{38,39}. En nuestra cohorte de pacientes con CIDP, un 18% tenía anticuerpos antigangliósidos testados por ELISA, entre los que destacaban 4 pacientes con anti-GM1 IgM a títulos altos³⁹. Sin embargo, estos estudios no recogieron el fenotipo clínico de estos pacientes.

Neuropatía motora multifocal

La NMM es una neuropatía motora focal y asimétrica, con un patrón clínico y electrofisiológico homogéneo, que se caracteriza por la ausencia de afectación sensitiva y la presencia de bloqueos de la conducción en las neurografías. Su etiología se presume autoinmune, ya que los pacientes responden al tratamiento con IgIV y el 50% presenta anticuerpos IgM contra el gangliósido GM1⁴⁰. En cambio, los pacientes con NMM no responden al tratamiento con plasmáferesis y pueden empeorar con el tratamiento corticoideo⁴¹.

Neuropatía motora multifocal y anti-GM1

Los anticuerpos anti-GM1 son altamente sensibles y específicos para la NMN y, aunque su presencia no es requerida por los criterios diagnósticos, apoyan el diagnóstico en pacientes con características clínicas compatibles.

Varios estudios indican que el rendimiento diagnóstico de los anti-GM1 en pacientes con NMN mejora cuando también se evalúa la reactividad de los anticuerpos frente a los complejos GM1-galactocerebrósido⁴², aumentando la su positividad hasta un 70% sin comprometer su especificidad en el diagnóstico.

Los anticuerpos IgM anti-GM1 son patogénicos vía activación del complemento y su patogenicidad se anula mediante la inactivación del complemento o el bloqueo de GM1⁴³. En un estudio, la actividad del complemento en plasma de pacientes con NMM se correlacionó positivamente con los títulos de anticuerpos anti-GM1 IgM y, lo más importante, con la gravedad de la enfermedad⁴⁴. Estos hallazgos sugieren que los inhibidores del complemento podrían ser un tratamiento eficaz para la NMM, pero los resultados de un pequeño ensayo abierto del inhibidor del complemento eculizumab en 13 pacientes con NMM se consideraron negativos, ya que la adición de eculizumab no produjo cambios en la frecuencia de dosificación en los 10 pacientes que recibían IgIV de mantenimiento⁴⁵.

Utilidad clínica de la detección de anticuerpos anti-GM1 en la neuropatía motora multifocal (NMM)

La característica diagnóstica clave de la NMM es la presencia de bloqueos de la conducción en las neurografías motoras fuera de los sitios habituales de compresión. El uso de los criterios estandarizados permite el fácil diagnóstico de los pacientes que tienen una forma típica del síndrome⁴¹. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes en los que no existen bloqueos evidentes de la conducción

y que responden al tratamiento con IgIV; siendo, por tanto, incluidos en el diagnóstico de una NMM sin bloqueos de la conducción⁴⁶. En estos pacientes en los que la enfermedad se presenta en su forma atípica; el diagnóstico es más complicado, ya que en el diagnóstico diferencial debe incluirse la esclerosis lateral amiotrófica y otros síndromes de segunda motoneurona⁴⁷, para los que no existe tratamiento y cuyo pronóstico es mucho peor. Así pues, la existencia de algunos pacientes con NMM que no muestran bloqueos de conducción o que no presentan respuesta a las IgIV hace que la búsqueda de biomarcadores que puedan ser útiles en el diagnóstico y el manejo de pacientes con NMM sea importante para la práctica clínica diaria.

Solicitar los anticuerpos frente a gangliósidos tiene particular interés en aquellos pacientes que tienen síndromes clínicos que no cumplen con los criterios diagnósticos clásicos de NMM, ya que la presencia de anticuerpos anti-GM1 IgM podría identificar un subgrupo de pacientes con NMM atípica —y que, por lo tanto, podría responder al tratamiento con IgIV— a pesar de la falta de evidencia de bloqueos de conducción o de características desmielinizantes en el electromiograma⁴⁸. Además, el uso adecuado de los anticuerpos IgM anti GM1 podría también evitar el diagnóstico erróneo y el tratamiento excesivo de los pacientes que realmente tienen un síndrome de neurona motora inferior degenerativa en lugar de una NMM atípica.

Polineuropatía asociada a gammopatía monoclonal de significado incierto

Las neuropatías que se presentan en contexto de gammopatía monoclonal se han denominado clásicamente polineuropatías paraproteínémicas. Aunque pueden presentarse en contexto de neoplasias linfoides malignas como la macroglobulinemia de Waldenström o el mieloma, la mayoría de estas neuropatías se asocian a la presencia de una GMSI. Las neuropatías desmielinizantes asociadas a GMSI suelen ser de tipo IgM y se denominan GMSI-P. El 50% de los pacientes con GMSI IgM desarrollará neuropatía periférica. La GMSI-P IgM presenta unas características clínico-patológicas diferentes de las de la CIDP. Por el contrario, los pacientes con polineuropatías desmielinizantes asociadas a GMSI IgG o IgA generalmente presentan un fenotipo clínico superponible a la CIDP típica. En estos casos no está claro si existe una relación causal entre la GMSI IgG o IgA y la neuropatía, ya que la GMSI podría ser un hallazgo incidental no relacionado con el desarrollo de la neuropatía.

El espectro clínico de la GMSI-P es muy amplio. La forma de presentación más habitual se caracteriza por síntomas sensitivos distales en manos y pies lentamente progresivos en meses o años, a los que se puede añadir ataxia sensitiva de la marcha, temblor postural y debilidad distal leve. En un pequeño porcentaje de pacientes los síntomas inician de forma subaguda en forma de síntomas sensitivos y motores invalidantes, que pueden semejar una CIDP típica. Los estudios electrofisiológicos muestran unas velocidades de conducción lentas y, típicamente, unas latencias motoras distales alargadas que son indicativas de desmielinización distal⁴⁹. Mediante los estudios de electroforesis e inmunofijación de proteínas se objetiva un pico monoclonal IgM y los niveles totales de IgM suelen estar aumentados. El estudio del LCR habitualmente muestra proteínas elevadas. Más del 50% de los pacientes con GMSI-P tienen autoanticuerpos dirigidos contra la glucoproteína asociada a la mielina (MAG)⁵⁰. Además, algunos pacientes tienen autoanticuerpos dirigidos contra sulfátidos⁵¹ o contra gangliósidos con grupos disialosil⁵². En la biopsia de nervio sural de estos pacientes se observa una pérdida de fibras gruesas mielinizadas y depósitos de IgM y complemento en los paranodos y en las incisuras de Schmidt-Lanterman. Los hallazgos en la microscopia electrónica son muy característicos y consisten en un aumento de los espa-

cios entre los bucles terminales de mielina adyacentes al nodo de Ranvier, en la misma localización que los depósitos de IgM⁵³.

La presencia de depósitos de IgM y complemento en los nervios de los pacientes, así como los estudios de transferencia de anticuerpos anti-MAG humanos a modelos animales que desencadenan una neuropatía desmielinizante⁵⁴, sugieren un efecto patogénico de los anticuerpos IgM. Con base en estos hallazgos se han probado múltiples tratamientos inmunomoduladores o inmunosupresores. Sin embargo, la respuesta a los mismos ha sido limitada. Algunos estudios han demostrado efectos beneficiosos de las IgIV⁵⁵, rituximab⁵⁶ y ciclofosfamida⁵⁷. Teniendo en cuenta que estos efectos son parciales o transitorios y que los tratamientos no son inocuos, habitualmente se reservan para las GMSI-P de curso agresivo. Por otro lado, los pacientes con GMSI tienen riesgo de evolucionar a neoplasias malignas de células plasmáticas. Por ello, en el momento del diagnóstico de la gammopatía monoclonal es obligatorio realizar un cribado de malignidad. Además, se debe realizar un seguimiento anual que incluya electroforesis, inmunofijación de proteínas y niveles de inmunoglobulinas con el fin de detectar una posible malignización.

Anticuerpos contra la glicoproteína asociada a la mielina (anti-MAG)

Aproximadamente, el 50% de los pacientes con GMSI-P tiene anticuerpos IgM dirigidos contra MAG, una glucoproteína transmembrana localizada en las células de Schwann que participa en la adhesión entre los bucles de mielina, contribuyendo a su mantenimiento. La técnica de elección para la detección de los anticuerpos anti-MAG en suero es el ELISA. La presencia de estos autoanticuerpos se asocia a un fenotipo clínico relativamente homogéneo caracterizado por síntomas distales predominantemente sensitivos y lentamente progresivos, junto con ataxia de la marcha y temblor. Por ello, los anticuerpos anti-MAG son altamente sensibles y específicos para el diagnóstico de la GMSI-P anti-MAG+. Por el contrario, no se recomienda su uso para monitorizar la respuesta terapéutica o con fines pronósticos, ya que los títulos no siempre correlacionan con la gravedad de los síntomas.

Anticuerpos antigangliósido IgM

Un porcentaje de pacientes con GMSI-P IgM anti-MAG negativos presentan reactividad IgM contra gangliósidos que contienen epítomos disialosil. Algunos pacientes pueden presentar neuropatía crónica atáxica con afectación bulbar, que se asocia a la presencia de anticuerpos IgM contra epítomos NeuNAc(α2-3)Gal compartidos por los gangliósidos GM3, GD1a y GT1b⁵⁸. Unos pocos pacientes con GMSI-IgM presentan una neuropatía sensitiva atáxica crónica con un fenotipo característico denominado síndrome CANOMAD. Este incluye neuropatía crónica atáxica con oftalmoplejía, afectación trigeminal, facial y debilidad bulbar, proteína monoclonal IgM, crioaglutininas y anticuerpos IgM antigangliósido con epítomos disialosil (GD1b, GD3, GT1b y GQ1b)⁵⁹.

Anticuerpos antisulfátido

Algunos pacientes con GMSI-P presentan reactividad IgM contra sulfátido (3-O-sulfogalactosilceramida), un tipo de galactolípido implicado en la maduración de la mielina cuya presencia en el nodo y paranodo es clave para la compactación y estabilidad de la mielina. Estos anticuerpos se asocian a cuadros clínicos heterogéneos con características neurofisiológicas y patológicas variables⁵¹. Por todo ello, su relevancia clínica no está bien establecida.

Conclusiones

Los autoanticuerpos se han utilizado clásicamente como biomarcadores de diagnóstico en diferentes enfermedades autoinmunes. En muchos casos, el descubrimiento de los antígenos diana ha permitido mejorar su aplicación clínica, no solo para el diagnóstico, sino también para el tratamiento.

En el caso de las neuropatías inmunomediadas, cuyo diagnóstico clásico se basa en la clínica y la electrofisiología, hace que la heterogeneidad de los pacientes sea muy elevada y que el diagnóstico sea, con frecuencia, incorrecto⁶⁰. El descubrimiento de nuevos autoanticuerpos ha permitido una mejor caracterización fenotípica, una disminución de la heterogeneidad clínica y una mejor elección del tratamiento. El paradigma de esta mejor caracterización ha sido la CIDP, en la que el reciente descubrimiento de nuevos autoanticuerpos ha permitido establecer pequeños subgrupos de pacientes con fenotipo, mecanismos fisiopatológicos y respuesta terapéutica específicos.

Así pues, la detección de antígenos específicos involucrados en enfermedades autoinmunes, incluidas las neuropatías inmunomediadas, es un elemento clave en la comprensión de su patogenia, caracterización clínica y tratamiento.

Financiación

Este proyecto ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), Instituto de Salud Carlos III, España, y FEDER con la beca FIS16/00627, y una beca personal SLT006/17/00131 del Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS), del Departamento de Salud, Generalitat de Catalunya, IP Luis Querol.

Conflicto de intereses

LQ ha proporcionado testimonio de expertos para Grifols, Genzyme, Roche, Merck y CSL Behring, y ha recibido fondos de investigación de Novartis España, Genzyme y Grifols (Spin Award e ISR). Los demás autores no tienen ningún conflicto que declarar.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la profesora Isabel Illa y al Dr. René Robles-Cedeño la cesión de las imágenes empleadas en esta revisión.

Bibliografía

- Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:507–17.
- Dalakas MC, Engel WK. Immunoglobulin and complement deposits in nerves of patients with chronic relapsing polyneuropathy. *Arch Neurol*. 1980;37:637–40.
- Man JK, Malotka J, Kawakami N, Derfuss T, Khademi M, Olsson T, et al. Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. *Neurology*. 2012;79:2241–8.
- Delmont E, Manso C, Querol L, Cortese A, Berardinelli A, Lozza A, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 2017;140:1851–8.
- Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-García R, Martínez-Hernández E, Díaz-Manera J, Suárez-Calvet X, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*. 2013;73:370–80.
- Doppler K, Appeltshauser L, Villmann C, Martin C, Peles E, Krämer HH, et al. Autoantibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in 2 patients with painful inflammatory neuropathy. *Brain*. 2016;139:2617–30.
- Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36:123–33.
- Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27 Suppl:S21–4.
- Rojas-García R, Querol L, Gallardo E, Salva NDL, Juárez C, Garces M, et al. Clinical and serological features of acute sensory ataxic neuropathy with antiganglioside antibodies. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17:158–68.
- Mori M, Kuwabara S. Fisher syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13:71–8.

- Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol*. 2009;215:1–9.
- Koga M, Yuki N, Ariga T, Morimatsu M, Hirata K. Is IgG anti-GT1a antibody associated with pharyngeal-cervical-brachial weakness or oropharyngeal palsy in Guillain-Barré syndrome? *J Neuroimmunol*. 1998;86:74–9.
- Koski CL, Sanders ME, Swoveland PT, Lawley TJ, Shin ML, Frank MM, et al. Activation of terminal components of complement in patients with Guillain-Barré syndrome and other demyelinating neuropathies. *J Clin Invest*. 1987;80:1492–7.
- Hafer-Macko C, Hsieh S-T, Ho TW, Sheikh K, Cornblath DR, Li CY, et al. Acute motor axonal neuropathy: An antibody-mediated attack on axolemma. *Ann Neurol*. 1996;40:635–44.
- Fehmi J, Scherer SS, Willison HJ, Rinaldi S. Nodes, paranodes and neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:61–71.
- Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis*. 1997;176 Suppl 2:S92–8.
- Brasil P, Sequeira PC, Freitas AD, Zogbi HE, Calvet GA, de Souza RV, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection. *Lancet*. 2016;387(10026):1482.
- Van den Berg B, van der Eijk A, Pas SD, Hunter JG, Madden RG, Tio-Gillen AP, et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology*. 2014;82:491–7.
- Yuki N, Yoshino H, Sato S, Miyatake T. Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following *Campylobacter* enteritis. *Neurology*. 1990;40:1900–2.
- Paparonas K, O'Hanlon GM, O'Leary CP, Rowan EG, Willison HJ. Anti-ganglioside antibodies can bind peripheral nerve nodes of Ranvier and activate the complement cascade without inducing acute conduction block in vitro. *Brain*. 1999;122 Pt 5:807–16.
- Illia I, Ortiz N, Gallard E, Juárez C, Grau JM, Dalakas MC. Acute axonal Guillain-Barré syndrome with IgG antibodies against motor axons following parenteral gangliosides. *Ann Neurol*. 1995;38:218–24.
- Gong Y, Tagawa Y, Lunn MPT, Laroy W, Heffer-Laue M, Li CY, et al. Localization of major gangliosides in the PNS: Implications for immune neuropathies. *Brain*. 2002;125:2491–506.
- Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illia 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 Peripher. *Eur J Neurol*. 2010;17:356–63.
- Cifuentes-Díaz C, Dubourg O, Irinopoulou T, Vigny M, Lachkar S, Decker L, et al. Nodes of Ranvier and paranodes in chronic acquired neuropathies. *PLoS One*. 2011;6:e14533.
- Huijbers MG, Querol LA, Niks EH, Plomp JJ, van der Maarel SM, Graus F, et al. The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders. *Eur J Neurol*. 2015;22.
- Querol L, Rojas-García R, Díaz-Manera J, Barcena J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2015;2:e149.
- 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.
- Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-García R, Díaz-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.
- Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, Oka N, Kawamura N, Matsuse D, et al. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2:960–71.
- Martínez-Martínez L, Lleixà MC, Boera-Carnicero G, Cortese A, Devaux J, Siles A, et al. Anti-NF155 chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy strongly associates to HLA-DRB15. *J Neuroinflammation*. 2017;14:1–6.
- Miura Y, Devaux JJ, Fukami Y, Manso C, Belghazi M, Wong AHY, et al. Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia. *Brain*. 2015;138:1484–91.
- Doppler K, Appeltshauser L, Wilhelmi K, Villmann C, Dib-Hajj SD, Waxman SG, et al. Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;1:1–9.
- 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.
- Taieb G, le Quintec M, Pialot A, Szwarc I, Perrochia H, Labauge P, et al. "Neuro-renal syndrome" related to anti-contactin-1 antibodies. *Muscle Nerve*. 2019;59:E19–21.
- Hashimoto Y, Ogata H, Yamasaki R, Sasaguri T, Ko S, Yamashita K, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with concurrent membranous nephropathy: An anti-paranode and podocyte protein antibody study and literature survey. *Front Neurol*. 2018;9:997.
- Manso C, Querol L, Mekouche M, Illia I, Devaux JJ. Contactin-1 IgG4 antibodies cause paranode dismantling and conduction defects. *Brain*. 2016;139:1700–12.
- Vallat JM, Mathis S, Magy L, Bounolleau P, Skarzynski M, Heitzmann A, et al. Subacute nodopathy with conduction blocks and anti-neurofascin 140/186 antibodies: An ultrastructural study. *Brain*. 2018;141:e56.
- Kwa MSG, van Schaik IN, de Jonge RR, Brand A, Kalaydjieva L, van Belzen N, et al. Autoimmunoreactivity to Schwann cells in patients with inflammatory neuropathies. *Brain*. 2003;126:361–75.

39. Querol L, Siles AM, Alba-Rovira R, Jáuregui A, Devaux J, Faivre-Sarrailh C, et al. Antibodies against peripheral nerve antigens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Sci Rep*. 2017;7:14411.
40. Nobile-Orazio E, Giannotta C, Musset L, Messina P, Leger J-M, Gallia F, et al. Sensitivity and predictive value of anti-GM1/galactocerebroside IgM antibodies in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:754–8.
41. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15:295–301.
42. Delmont E, Halstead S, Galban-Horcajo F, Yao D, Desnuelle C, Willison H. Improving the detection of IgM antibodies against glycolipids complexes of GM1 and galactocerebroside in multifocal motor neuropathy using glycoarray and ELISA assays. *J Neuroimmunol*. 2015;278:159–61.
43. Harschnitz O, van den Berg LH, Johansen LE, Jansen MD, Kling S, Vieira de Sá R, et al. Autoantibody pathogenicity in a multifocal motor neuropathy induced pluripotent stem cell-derived model. *Ann Neurol*. 2016;80:71–88.
44. Vlam L, Cats EA, Harschnitz O, Jansen MD, Piepers S, Veldink JH, et al. Complement activity is associated with disease severity in multifocal motor neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2:e119.
45. Fitzpatrick AM, Mann CA, Barry S, Brennan K, Overell JR, Willison HJ. An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16:84–91.
46. Katz JS, Barohn RJ, Kojan S, Wolfe GI, Nations SP, Saperstein DS, et al. Axonal multifocal motor neuropathy without conduction block or other features of demyelination. *Neurology*. 2002;58:615–20.
47. Sanderson AB, Arnold WD, Elsheikh B, Kissel JT. The clinical spectrum of isolated peripheral motor dysfunction. *Muscle Nerve*. 2015;51:358–62.
48. Strigl-Pill N, König A, Schroder M, Beranek H, Schoser BGH, Spaeth M, et al. Prediction of response to IVIg treatment in patients with lower motor neurone disorders. *Eur J Neurol*. 2006;13:135–40.
49. Kaku DA, England JD, Sumner AJ. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated glycoprotein and sulphated glucuronyl paragloboside. *Brain*. 1994;117 Pt 5:941–7.
50. Nobile-Orazio E, Manfredini E, Carpo M, Meucci N, Monaco S, Ferrari S, et al. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol*. 1994;36:416–24.
51. 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.
52. Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, Blumhardt LD, Busby M, Donaghy M, et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain*. 2001;124:1968–77.
53. Kawagashira Y, Koike H, Tomita M, Morozumi S, Iijima M, Nakamura T, et al. Morphological progression of myelin abnormalities in IgM-monoclonal gammopathy of undetermined significance anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69:1143–57.
54. Tatum AH. Experimental paraprotein neuropathy. demyelination by passive transfer of human IgM anti-myelin-associated glycoprotein. *Ann Neurol*. 1993;33:502–6.
55. Comi G, Roveri L, Swan A, Willison H, Bojar M, Illa I, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol*. 2002;249:1370–7.
56. Leger J-M, Viala K, Nicolas G, Creange A, Vallat J-M, Pouget J, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology*. 2013;80:2217–25.
57. Niermeijer JMF, Eurelings M, van der Linden MW, Lokhorst HM, Franssen H, Fischer K, et al. Intermittent cyclophosphamide with prednisone versus placebo for polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy. *Neurology*. 2007;69:50–9.
58. Rojas-García R, Gallardo E, de Luna N, Juárez C, Martínez-Hernández E, Carvajal A, et al. Bulbar involvement in patients with antiganglioside antibodies against NeuNAc(α2-3)Gal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:623–8.
59. Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, Blumhardt LD, Busby M, Donaghy M, et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain*. 2001;124:1968–77.
60. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology*. 2015;85:498–504.