



REVISIÓN

Anticuerpos monoclonales en patología inflamatoria del sistema nervioso periférico y músculo

J.J. Poza Aldea

Servicio de Neurología, Hospital Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

Recibido el 4 de mayo de 2010; aceptado el 16 de junio de 2010

Accesible en línea el 8 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Neuropatías autoinmunitaria;
Guillain-Barré;
Polineuropatía desmielinizante crónica;
Multineuritis multifocal motora;
Neuropatía anti-MAG;
Miastenia;
Lambert-Eaton;
Polimiositis;
Dermatomiositis;
Miositis de cuerpos de inclusión;
Anticuerpos monoclonales;
Rituximab;
Alemtuzumab

Resumen

Introducción: Un importante grupo de enfermedades neuromusculares son de origen autoinmune, pero con relativa frecuencia los fármacos inmunomoduladores clásicos no son eficaces. Por este motivo, se hace necesario encontrar nuevos tratamientos más eficaces, que permitan mejorar el control de estas entidades, especialmente aquellas que habitualmente son más resistentes. En los últimos años, el uso de anticuerpos monoclonales contra antígenos específicos de poblaciones linfocitarias o contra moléculas proinflamatorias ha conocido una gran expansión, y se han revelado como una alternativa útil en las enfermedades autoinmunitarias.

Se ha realizado una búsqueda intensiva en Medline usando como palabras clave: neuromuscular, miopatía, neuropatía, miastenia, Lambert-Eaton, anticuerpo monoclonal, rituximab, alemtuzumab, anti-TNF- α .

Desarrollo: Los ensayos clínicos realizados para valorar la eficacia de los anticuerpos monoclonales en patología neuromuscular son muy escasos y de tamaño muy reducido, de modo que la experiencia en este ámbito se limita fundamentalmente a casos anecdóticos o series cortas de pacientes tratados de forma abierta. Los datos publicados son esperanzadores, habiéndose observado respuestas favorables en pacientes resistentes a tratamientos clásicos y en patologías que habitualmente no responden a los fármacos inmunosupresores habituales. Por otro lado, se ha observado que los anticuerpos anti-TNF- α pueden provocar la aparición de enfermedades neuromusculares autoinmunitarias.

Conclusiones: Los anticuerpos monoclonales pueden ser una alternativa terapéutica eficaz en la patología neuromuscular autoinmune, pero es preciso confirmar las respuestas favorables observadas mediante ensayos clínicos controlados con un número suficiente de pacientes.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Correo electrónico: juanjose.pozaaldea@osakidetza.net

KEYWORDS

Autoimmune neuropathies;
Guillain-Barre;
Chronic demyelinating polyneuropathy;
Multifocal motor polyneuritis;
Anti-MAG neuropathy;
Myasthenia;
Lambert-Eaton;
Polymyositis;
Dermatomyositis;
Inclusion body myositis;
Monoclonal antibodies;
Rituximab;
Alemtuzumab

Monoclonal antibodies in inflammatory disease of the muscle and peripheral nervous system**Abstract**

Introduction: A significant group of neuromuscular diseases are of autoimmune origin, but the classic immunomodulatory drugs are not often effective. For this reason, there is a need to find new more effective treatments that will lead to better control of these conditions, particularly those that are usually more resistant. In the last few years, the use of monoclonal antibodies against specific antigens of lymphocyte populations or against pro-inflammatory molecules has seen a great expansion, and has been demonstrated to be a useful alternative in autoimmune diseases.

An intensive search was made in Medline using the Keywords neuromuscular, myopathy, neuropathy, myasthenia, Lambert-Eaton, monoclonal antibody, rituximab, alemtuzumab, and anti-TNF- α .

Development: Clinical trials performed to evaluate the efficacy of monoclonal antibodies in neuromuscular disease are very limited and of reduced size. Thus, the experience in this field is basically limited to anecdotal cases or short series of patients on open-label treatment. The published data are encouraging, with favourable responses having been observed in patients resistant to classic treatments and in diseases that do not normally respond to the usual immunosuppressant drugs. On the other hand, it has been observed that anti-TNF- α antibodies may trigger the appearance of autoimmune neuromuscular diseases.

Conclusions: Monoclonal antibodies could be an effective alternative treatment in autoimmune neuromuscular diseases, but the favourable responses observed need to be confirmed by means of controlled clinical trials with a sufficient number of patients.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Un importante grupo de enfermedades neuromusculares, tanto neuropatías como miopatías o enfermedades de la unión neuromuscular, tienen una patogenia autoinmunitaria. Entre las neuropatías tendríamos el síndrome de Guillain-Barré, las neuropatías desmielinizantes crónicas, la multineuritis desmielinizante o síndrome de Lewis-Sumner, la multineuritis multifocal motora con bloqueos de conducción, las neuropatías asociadas a gammapatías y las neuropatías paraneoplásicas. Entre las miopatías, la polimiositis, dermatomiositis, y hasta cierto punto, las miositis de cuerpos de inclusión. Finalmente, las dos enfermedades de placa motora más frecuentes, miastenia y síndrome de Lambert-Eaton, tienen también una patogenia autoinmunitaria. El tratamiento actual de estas entidades se realiza con fármacos inmunomodulares, como corticoides, diversos inmunosupresores, principalmente azatioprina, inmunoglobulinas a altas dosis por vía iv y plasmaféresis. Sin embargo, estos fármacos no son siempre efectivos, especialmente en algunas de estas entidades, y en ocasiones sus efectos secundarios son importantes. Por este motivo, se hace necesario encontrar nuevos tratamientos más eficaces, que permitan mejorar el control de estas entidades, especialmente aquellas que habitualmente son más resistentes.

En los últimos años, el uso de anticuerpos monoclonales contra antígenos específicos de poblaciones linfocitarias o contra moléculas proinflamatorias ha conocido una gran expansión, especialmente en enfermedades inflamatorias reumatológicas. En neurología se ha empezado a usar estos fármacos fundamentalmente en las enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, especialmente en

esclerosis múltiple, pero paulatinamente se van acumulando experiencias en otros campos, como puede ser la patología inflamatoria del sistema nervioso periférico y muscular. En este último campo el linfocito B se ha constituido como la principal diana terapéutica y el rituximab el fármaco más utilizado¹.

Revisaremos a continuación la experiencia publicada con anticuerpos monoclonales en las distintas enfermedades neuromusculares de base inflamatoria.

Neuropatías autoinmunitarias

Las neuropatías autoinmunitarias crónicas constituyen un espectro continuo que va desde las formas más polineuropáticas y de predominio sensitivo, que serían las neuropatías con anticuerpos anti-MAG, hasta las formas puramente motoras y de patrón multineurítico que sería la multineuritis multifocal motora, pasando por formas intermedias más polineuropáticas (polineuropatía desmielinizante crónica o CIDP) o más multineuríticas (síndrome de Lewis-Sumner).

Neuropatía anti-MAG

La neuropatía con anticuerpos anti-MAG es una entidad clínica bien caracterizada que cursa con una ataxia sensitiva progresiva. La relación patogénica entre los anticuerpos anti-MAG y la polineuropatía queda demostrada, pues se detectan depósitos del anticuerpo con capacidad de fijar complemento en las zonas de lesión mielínica y la administración de estos anticuerpos a animales reproduce el cuadro

clínico. Sin embargo, hasta el momento esta neuropatía se ha mostrado resistente a los tratamientos inmunomodulares habituales, tanto a corticoides, como a Ig iv o ciclofosfamida². Tras la publicación de algunos casos aislados que respondieron a rituximab y otros que no lo hicieron³, Renaud et al⁴ comunicaron una primera serie de nueve pacientes con neuropatía anti-MAG resistentes a diversos tratamientos inmunomoduladores tratados con rituximab. De ellos, 6 mejoraron en las escalas funcionales de la marcha, 2 se estabilizaron y 1 presentó un empeoramiento, si bien este sufría una claudicación intermitente vascular concomitante que podría ser la causante del empeoramiento en la marcha. Paralelamente, se observó una disminución en los niveles de IgM y de anticuerpos anti-MAG entre un 35 y 82%, con una media de 58%.

Animados por estos resultados, Dalakas et al⁵ han realizado un estudio doble ciego controlado con placebo que incluye 13 pacientes tratados con rituximab y 13 con placebo. Los pacientes tratados con rituximab mejoraron significativamente con respecto a los tratados con placebo en la escala INCAT y en el tiempo necesario para recorrer 10 m. De los tratados con rituximab, 7 pacientes experimentaron una mejoría significativa en las actividades de la vida diaria, 5 permanecieron estables y 1 empeoró. Por el contrario, de los tratados con placebo, 7 permanecieron estables y 6 empeoraron. La mejoría tardó entre 2 y 6 meses en iniciarse, en general alcanzó el máximo a los 6 meses y se mantuvo durante un año o incluso más tiempo en algunos pacientes. La mejoría se acompañó de un descenso de un 34% en los niveles de IgM y de un 50% en los niveles de anticuerpos anti-MAG. Se consiguió una mejor respuesta en aquellos pacientes con mayor incapacidad inicial o con títulos más elevados de anticuerpos anti-MAG al inicio del tratamiento. Sin embargo, el grado de respuesta no se correlacionó con la edad del paciente, el tiempo de evolución de la enfermedad, la amplitud de los potenciales sensitivos ni con el título de anticuerpos anti-SGPG. De hecho, la respuesta a rituximab en los pocos pacientes con neuropatía asociada a IgM con anticuerpos anti-sulfátidos (SGPG o SGLPG) en los que se ha probado, ha sido muy irregular⁶.

El efecto del tratamiento persiste a largo plazo. En una serie abierta con nueve pacientes, Benedetti et al⁷ observaron que un único ciclo de un mes de duración con administración semanal de 375 mg/m² consiguió una mejoría de más de 24 meses de duración en el 80% de los pacientes y de más de 36 meses en el 60%, a pesar de que para entonces se observaba una normalización del número de linfocitos B circulantes.

En los casos que no responden a la dosis habitual, duplicarla puede conseguir una respuesta adicional sin que se incrementen de forma significativa los efectos secundarios. Renaud et al⁸, en una serie abierta de 8 pacientes que no mejoraron con 375 mg/m² consiguieron una mejoría clínica en cuatro y neurofisiológica en otros dos al hacer un ciclo con 750 mg/m².

Multineuritis multifocal motora con bloqueos de conducción

La naturaleza autoinmunitaria de esta entidad está demostrada, pues se detectan depósitos de IgM en las zonas de

desmielinización y un porcentaje elevado presentan anticuerpos antigangliósidos, habitualmente anti-GM1 y otras veces anti-GalNac-GD1a, que cuando se transfunden a un animal son capaces de reproducir el cuadro clínico. Cerca de un 70% de los pacientes responden favorablemente a la administración de Ig iv, pero la duración del efecto es corta y se precisan perfusiones repetidas, generalmente mensuales, por lo que se buscan tratamientos eficaces durante un periodo más largo. Los anticuerpos monoclonales, especialmente rituximab, serían buenos candidatos para conseguir este fin, pues habitualmente su efecto es prolongado. Hasta ahora, el número de pacientes con esta neuropatía tratados con rituximab que han sido publicados es escaso y la respuesta obtenida muy irregular. Rojas-García et al⁹ comunicaron dos pacientes resistentes a Ig iv en los que el rituximab tampoco consiguió ninguna mejoría clínica ni modificación de los niveles de anticuerpos antigangliósidos. En otra serie de 6 pacientes con diversas neuropatías que respondían a Ig iv, 2 de ellos con multineuritis multifocal motora (MMM), la administración concomitante de rituximab no consiguió reducir la demanda de Ig iv, pero dado lo heterogéneo de la serie es difícil extraer conclusiones¹⁰. Sin embargo, en un paciente publicado separadamente la administración de rituximab sí consiguió una reducción de un 42% en la demanda de Ig iv, con una estabilización del cuadro clínico¹¹. La serie más larga incluye a 11 pacientes en los que sí se observó tanto mejoría clínica como reducción del nivel de IgM, que persistió durante un año¹². Así pues, aunque hay algunos datos esperanzadores para pensar que rituximab puede ser eficaz en algunos pacientes con MMM cuando empiezan a responder peor a las Ig iv, los datos de que disponemos son muy escasos para poder extraer alguna conclusión definitiva.

Polineuropatía desmielinizante crónica

Hasta el momento, la experiencia con anticuerpos monoclonales en esta entidad no pasa de ser anecdótica. Se considera que su patogenia depende fundamentalmente de inmunidad humoral, pues muchos pacientes mejoran con plasmaféresis o Ig iv, algunos tienen niveles elevados de IgM, se han encontrado depósitos de IgM en las zonas de desmielinización y se puede transmitir el cuadro a animales de experimentación mediante infusión de suero de los pacientes. Sin embargo, la experiencia con rituximab ha sido muy irregular. Algunos pacientes mejoran, otros se estabilizan y otros empeoran, coincidiendo con una elevación en los niveles de IgM^{13,14}.

También se han comunicado casos anecdóticos de mejoría con alemtuzumab, lo que podría indicar cierto grado de participación de la inmunidad celular en este trastorno¹⁵.

Neuropatía asociada a crioglobulinemia

Las crioglobulinas son proteínas que precipitan a 4 °C y se redissuelven a 37 °C. Pueden ser monoclonales, tanto IgG como IgM, relacionadas con discrasias sanguíneas, o policlonales, como las que aparecen asociadas a enfermedades del colágeno o infecciones como la hepatitis C. Las crioglobulinas pueden causar una neuropatía desmielinizante por ataque inmunitario directo contra la mielina o axonal, bien

por inducción de vasculitis de los *vasa nervorum* o bien por precipitación y obstrucción de estos vasos.

En dos series abiertas de pacientes con crioglobulinemia secundaria a hepatitis C con neuropatía axonal se observaron una estabilización y una mejoría del cuadro con recuperación de la amplitud de los potenciales sensitivos^{16,17}.

POEMS

El acrónimo POEMS alude a una enfermedad multisistémica infrecuente que asocia polineuropatía, organomegalia, alteraciones endocrinas, una gammapatía monoclonal en el proteinograma y alteraciones cutáneas (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes*). Es una enfermedad grave y con muy pocas posibilidades terapéuticas. Desde un punto de vista patogénico se relaciona con niveles muy elevados de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal anti-VEGF, por lo que se ha considerado que podría ser útil para tratar este síndrome. Sin embargo, la experiencia hasta ahora, aún muy escasa, ha sido muy desigual. De los 5 pacientes con POEMS resistentes a otras terapias tratados con bevacizumab que recoge la literatura, 2 han experimentado mejorías espectaculares, proporcionales a los descensos plasmáticos en los niveles de VEGF, mientras que en los otros 3 el curso ha sido nefasto, con fallecimiento por fracaso multiorgánico, a pesar de que también se produjo un descenso en el título de VEGF¹⁸⁻²². La principal diferencia entre los que respondieron bien y mal es el tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento, mucho más largo en los de mala respuesta. Es posible que una vez que se ha producido una gran proliferación vascular inducida por niveles muy elevados de VEGF durante un tiempo prolongado, la reducción brusca del título de este factor de crecimiento pueda ocasionar un colapso de todos estos vasos neoformados que desemboca en el fracaso multiorgánico.

Enfermedades de la placa motora

Miastenia

La miastenia es una enfermedad autoinmunitaria mediada en más del 80% de los casos por anticuerpos frente al receptor de acetilcolina muscular y en la mayoría de los restantes por anticuerpos frente a una tirosina-cinasa (MuSK) que interviene en la agrupación de estos receptores durante la formación de la sinapsis. En general, se controla adecuadamente combinando corticoides e Ig iv de entrada, y a largo plazo, mediante el uso de inmunosupresores clásicos, fundamentalmente azatioprina. Sin embargo, algunos casos, especialmente los relacionados con anticuerpos anti-MuSK, son resistentes a las terapias convencionales. Rituximab, como modulador altamente eficaz de la inmunidad humoral de excelente tolerabilidad, se perfila como una atractiva alternativa en estos casos, en los que el uso de cualquier otro inmunosupresor, muchas veces con un potencial tóxico mayor, tendría que realizarse también fuera de indicación.

Hasta el momento, el número de pacientes con miastenia refractaria tratados con rituximab que han sido comunicados no llega a la treintena²³⁻²⁸. Generalmente, se trata de publicaciones de casos clínicos aislados o comunicaciones a congresos y la serie más larga publicada es de 6 pacientes. Prácticamente en todos la respuesta clínica ha sido excelente, acompañada de una reducción significativa de los niveles de anticuerpos patógenos, observándose una mayor reducción en los niveles de anticuerpos anti-MuSK que de anti-receptor de acetil colina, lo que podría indicar que rituximab puede ser especialmente eficaz en las miastenias anti-MuSK, que además son las más resistentes a los tratamientos convencionales. Obviamente es una experiencia escasa y probablemente sesgada, ya que es posible que los casos que no han respondido al fármaco no se hayan publicado. De todas formas, no deja de ser una alternativa interesante para los casos resistentes o con mala tolerancia a los inmunosupresores de primera línea en esta enfermedad, cuya eficacia debería confirmarse en ensayos clínicos controlados.

Síndrome de Lambert-Eaton

El síndrome de Lambert-Eaton es una enfermedad autoinmunitaria mediada por anticuerpos frente a canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC), que provocan una alteración presináptica en la unión neuromuscular. Aproximadamente en un 60% de los casos es una enfermedad paraneoplásica, generalmente asociada a cáncer pulmonar de células pequeñas, y en ocasiones se acompaña de otros síndromes paraneoplásicos, como degeneración cerebelosa. Dado que es un síndrome raro, se trata de forma empírica con inmunomoduladores en un esquema similar al usado en la miastenia, pero sin que haya ensayos clínicos que avalen la eficacia de estos tratamientos.

Hasta el momento solo se ha publicado un caso que asociaba un síndrome de Lambert-Eaton con niveles elevados de anticuerpos anti-VGCC y degeneración cerebelosa, no asociado a cáncer, refractario al tratamiento habitual pero con buena respuesta a rituximab²⁹.

Miopatías inflamatorias

Básicamente existen tres miopatías inflamatorias primarias, una (dermatomiositis) relacionada con inmunidad humoral, y las otras dos (polimiositis y miositis de cuerpos de inclusión), vinculadas con la inmunidad celular.

Dermatomiositis

La dermatomiositis es una microangiopatía mediada por anticuerpos fijadores de complemento cuyo antígeno se localiza en el endotelio endomisial, que afecta a la piel y al músculo. En general, la respuesta a los fármacos clásicos, corticoides y/o Ig iv de entrada y azatioprina o metotrexato a largo plazo, es buena, pero hay casos refractarios. En éstos, se ha publicado una respuesta favorable al rituximab en series cortas, de hasta 8 pacientes, o casos aislados, tanto con la forma del adulto como con la forma juvenil,

en general más refractaria. La mejoría alcanza tanto a la afectación cutánea como muscular, tanto esquelética como cardíaca, siendo esta última especialmente importante, pues aunque no es frecuente, cuando se produce puede ser muy grave, amenazando la vida del paciente, y suele responder mal a las terapias convencionales³⁰⁻³². Aunque prometedora, de momento la experiencia con rituximab en este campo no pasa de anecdótica.

Otra vía que se ha explorado en estos pacientes con dermatomiositis refractarias ha sido la de los anticuerpos monoclonales anti-TNF- α (etanercept, infliximab), pero aunque aún el número de pacientes tratados es escaso, la respuesta ha sido más irregular, negativa en muchos casos, y con frecuentes efectos secundarios, por lo que no parece que esta vía a ser una vía útil en esta enfermedad³³.

Polimiositis

A diferencia de la dermatomiositis, la polimiositis está mediada por células T citotóxicas que atacan directamente a fibras musculares que sobreexpresan antígenos de histocompatibilidad de tipo I. Rituximab, que actúa primariamente disminuyendo la población de células B, actúa también indirectamente sobre la inmunidad celular, pues disminuye la presentación de antígenos a las células T y la producción de linfocinas, lo que lleva a una menor activación de la inmunidad celular. Por este motivo se han tratado algunos pacientes con polimiositis refractarias con este fármaco con buenos resultados, tanto en lo que se refiere a ganancia de fuerza muscular como a disminución de los niveles de CK³⁴, pero nuevamente la experiencia publicada se limita a series abiertas y cortas, de 1 a 4 pacientes, por lo que debemos considerar que nos encontramos ante una modalidad terapéutica prometedora pero aún sin confirmar.

Una forma especial de polimiositis habitualmente refractaria a los tratamientos inmunomoduladores habituales, la constituyen los síndromes con anticuerpos específicos, como el síndrome antisintetasa, relacionado con anticuerpos anti-Jo1, o en síndrome con anticuerpos anti-SRP. Se han publicado casos aislados con estos síndromes con buena respuesta a rituximab^{35,36}, aunque otros no han respondido a este tratamiento³⁷.

Miositis por cuerpos de inclusión

La miositis por cuerpos de inclusión es la miopatía más frecuente de inicio por encima de los 50 años. Su patogenia combina mecanismos autoinmunitarios, con infiltrados endomisiales de células T y sobreexpresión de antígenos de histocompatibilidad de tipo I en el músculo, y degenerativos, como son las vesículas ribeteadas y depósitos de amiloide en las fibras musculares. Aunque los mecanismos inmunitarios parecen ser los desencadenantes, el cuadro no suele responder a los inmunomoduladores e incluso puede empeorar con los corticoides.

Se llevó a cabo un ensayo clínico con etanercept, un anticuerpo monoclonal anti-TNF- α , pero los resultados fueron poco significativos³⁸.

Puesto que se trata de una enfermedad relacionada con la inmunidad celular, se ha intentado actuar sobre las células T. Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido

contra CD52, que se expresa en la membrana de linfocitos T maduros y de monocitos. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico que compara la historia natural de 13 pacientes durante 12 meses con su curso clínico tras la administración de alemtuzumab³⁹. Previamente al tratamiento los pacientes presentaban un curso progresivo, con descenso lineal de la fuerza. Tras la administración de este fármaco, 5 pacientes experimentaron una mejoría muy significativa con repercusión en las actividades de la vida diaria, en 3 la mejoría fue moderada y 5 no apreciaron ninguna diferencia. La evaluación de la fuerza medida con la escala clínica MRC y con el procedimiento computarizado QMT mostró una mejoría significativa tras la administración de alemtuzumab, de modo que los pacientes volvían a recuperar la fuerza al nivel que se encontraba 12-18 meses antes. Los músculos que más recuperaron fueron cuádriceps y flexores de muñeca y dedos, que son los más afectados por la enfermedad. La mejoría se inició aproximadamente a los 2 meses de iniciado el tratamiento y se mantuvo durante 5-8 meses, observándose posteriormente un descenso progresivo del efecto.

La mejoría clínica se acompañó de un descenso significativo del número de linfocitos T, tanto a nivel de sangre como en las biopsias musculares. Estas poblaciones linfocitarias empezaron a recuperarse a partir del sexto mes tras el tratamiento, lo que sigue un curso paralelo a la evolución clínica. Además se observó una disminución en la expresión de $\alpha\beta$ -cristalina, proteína relacionada con la degeneración de las miofibrillas, y un aumento en la expresión de desmina, que se relaciona con la regeneración muscular. La tolerancia al fármaco fue excelente, sin efectos secundarios reseñables a corto ni a largo plazo. Aunque se trata de una serie corta y el beneficio obtenido es modesto, es la primera vez que un fármaco demuestra ser capaz de modificar el curso clínico de esta enfermedad, por lo que la trascendencia de este ensayo es importante.

Patología neuromuscular autoinmunitaria inducida o agravada por anticuerpos monoclonales

Los fármacos inmunomoduladores en ocasiones son capaces de producir un efecto paradójico e inducir la aparición de enfermedades autoinmunitarias. En lo que se refiere a los anticuerpos monoclonales, la aparición de enfermedades neuromusculares inflamatorias se ha descrito asociada a anticuerpos anti-TNF- α , tanto etanercept como infliximab o adalimumab. En general, se trata de polineuropatías desmielinizantes, tanto agudas como crónicas, que evolucionan satisfactoriamente tras la retirada del fármaco causal y la administración de corticoides o Ig iv⁴⁰⁻⁴³.

Conclusiones

Varias enfermedades del sistema nervioso periférico y muscular tienen un origen autoinmunitario. Algunas suelen responder favorablemente a los tratamientos inmunomoduladores habituales, aunque podemos encontrarlos en casos refractarios, y otras son sistemáticamente resistentes a estos tratamientos. La posibilidad de disponer de

nuevas modalidades terapéuticas para los casos refractarios y las entidades resistentes es siempre bien recibida, y en este sentido, los anticuerpos monoclonales se configuran como una alternativa muy interesante. Los datos de que disponemos hasta ahora son muy esperanzadores, pero evidentemente no son definitivos y es necesario que se realicen ensayos clínicos controlados que confirmen esta esperanza. Ya se han dado los primeros pasos en dos entidades, la polineuropatía con anticuerpos anti-MAG y la miositis con cuerpos de inclusión, hasta ahora elusivas a los fármacos ensayados. Este tiene que ser el camino a seguir, constatando la eficacia científicamente antes de lanzarse a un uso masivo de estos fármacos, que por otro lado pueden en algunos casos inducir un efecto paradójico, e inducir o agravar las enfermedades que supuestamente deberían mejorar, como se ha visto con los dirigidos contra el TNF- α .

Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene ningún conflicto de intereses que declarar en relación con el tema tratado en la revisión.

Bibliografía

- Dalakas MC. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4:557–67.
- Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM antimyelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD002827.
- Broglio L, Lauria G. Worsening after rituximab treatment in anti-MAG neuropathy. *Muscle Nerve*. 2005;32:378–9.
- Renaud S, Gregor M, Fuhr P, Lorenz D, Deuschl G, Gratwohl A, et al. Rituximab in the treatment of anti-MAG associated polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2003;27:611–5.
- Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, Dambrosia JM, Hahn AF, Raju R, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol*. 2009;65:286–93.
- Drouet A, Caudie C, Vallat JM, Ruel JH, Felten D, Guilloton L, et al. Une polyneuropathie avec atteinte des nerfs crâniens associée à une IgM monoclonale à activité anti-MAG/SGPG/SGPLG/sulfatides. *Rev Neurol (Paris)*. 2006;162:760–6.
- Benedetti L, Briani C, Franciotta D, Carpo M, Padua L, Zara G, et al. Long-term effect of rituximab in anti-mag polyneuropathy. *Neurology*. 2008;71:1742–4.
- Renaud S, Fuhr P, Gregor M, Schweikert K, Lorenz D, Daniels C, et al. High-dose rituximab and anti-MAG-associated polyneuropathy. *Neurology*. 2006;66:742–4.
- Rojas-García R, Gallardo E, De Andrés I, De Luna N, Juárez C, Sánchez P, et al. Chronic neuropathy with IgM anti-ganglioside antibodies: lack of long term response to rituximab. *Neurology*. 2003;61:1814–6.
- Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, Weinstein R. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: a prospective pilot trial. *Muscle Nerve*. 2007;35:66–9.
- Rüegg SJ, Fuhr P, Steck AJ. Rituximab stabilizes multifocal neuropathy increasingly less responsive to IV Ig. *Neurology*. 2004;63:2178–9.
- Pestronk A, Florence J, Miller T, Choksi R, Al-Lozi MT, Levine TD. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:485–9.
- Kilidireas C, Anagnostopoulos A, Karandreas N, Mouselimi L, Dimopoulos MA. Rituximab therapy in monoclonal IgM-related neuropathies. *Leuk. Lymphoma*. 2006;47:859–64.
- Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, Weinstein R. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: a prospective pilot study. *Muscle Nerve*. 2007;35:66–9.
- Hirst C, Raasch S, Llewelyn G, Robertson N. Remission of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after alemtuzumab (Campath 1H). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:800–2.
- Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon α with an anti-CD20. *Blood*. 2003;101:3818–26.
- Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2003;101:3827–34.
- Badros A, Porter N, Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood*. 2005;106:1135.
- Straume O, Bergheim J, Ernst P. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood*. 2006;107:4972–3.
- Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, Hattori T. Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. *Intern Med*. 2007;46:311–3.
- Samaras P, Bauer S, Stenner-Liewen F, Steiner R, Zweifel M, Renner C, et al. Treatment of POEMS syndrome with bevacizumab. *Haematologica*. 2007;92:1438–9.
- Dietrich PY, Duchosal MA. Bevacizumab therapy before autologous stem-cell transplantation for POEMS syndrome. *Ann Oncol*. 2008;19:595.
- Evoli A, Bianchi MR, Riso R, Minicuci GM, Batocchi AP, Servidei S, et al. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:76–83.
- Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-García R, Pradas J, Rey A, Blesa R, et al. Sustained response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol*. 2008;201–202:90–4.
- Lebrun C, Bourg V, Tieulie N, Thomas P. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *Eur J Neurol*. 2009;16:246–50.
- Stieglbauer K, Topkian R, Schäffer V, Aichner FT. Rituximab for myasthenia gravis: three case reports and review of the literature. *J Neurol Sci*. 2009;280:120–2.
- Nelson Jr RP, Pascuzzi RM, Kessler K, Walsh LE, Faught PP, Ramanuja S, et al. Rituximab for the treatment of thymoma-associated and de novo myasthenia gravis: 3 cases and review. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009;10:170–7.
- Zebardast N, Patwa HS, Novella SP, Goldstein JM. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2009.
- Pellkofer HL, Voltz R, Kuempfel T. Favorable response to rituximab in a patient with anti-VGCC-positive Lambert-Eaton myasthenic syndrome and cerebellar dysfunction. *Muscle Nerve*. 2009;40:305–8.
- Touma Z, Arayssi T, Kibbi L, Masri AF. Successful treatment of cardiac involvement in dermatomyositis with rituximab. *Joint Bone Spine*. 2008;75:334–7.
- Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, French AR, Shih FF, White AJ. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3107–11.
- Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 2007;143:763–7.
- Hengstman GJ, De Bleecker JL, Feist E, Vissing J, Denton CP, Manoussakis MN, et al. Open-label trial of anti-TNF- α in dermatomyositis and polymyositis treated concomitantly with methotrexate. *Eur Neurol*. 2008;59:159–63.

34. Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. *J Rheumatol*. 2007;34:1864–8.
35. Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:968–71.
36. Arlet JB, Dimitri D, Pagnoux C, Boyer O, Maisonobe T, Authier FJ, et al. Marked efficacy of a therapeutic strategy associating prednisone and plasma exchange followed by rituximab in two patients with refractory myopathy associated with antibodies to the signal recognition particle (SRP). *Neuromuscul Disord*. 2006;16:334–6.
37. Whelan BR, Isenberg DA. Poor response of anti-SRP-positive idiopathic immune myositis to B-cell depletion. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:594–5.
38. Barohn RJ, Herbelin L, Kissel JT, King W, McVey AL, Saperstein DS, et al. Pilot trial of etanercept in the treatment of inclusion-body myositis. *Neurology*. 2006;66(2 Suppl 1):S123–124.
39. Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J, Salajegheh M, McElroy B, Harris-Love MO, et al. Effect of alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis. *Brain*. 2009;132:1536–44.
40. Silburn S, McIvor E, McEntegart A, Wilson H. Guillain-Barré syndrome in a patient receiving anti-tumour necrosis factor alpha for rheumatoid arthritis: a case report and discussion of literature. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:575–6.
41. Hooper DR, Tarnopolsky MA, Baker SK. Lewis-Sumner syndrome associated with infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Muscle Nerve*. 2008;38:1318–25.
42. Stübgen JP. Tumor necrosis factor-alpha antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve*. 2008;37:281–92.
43. Kurmann PT, Van Linthoudt D, So AK. Miller-Fisher syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Clin Rheumatol*. 2009;28:93–4.