

LOS GANGLIÓSIDOS Y ALGUNAS VARIANTES DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

GANGLIOSIDES AND SOME VARIANTS OF THE GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME

Blanca Salazar*, Miryam Romero*, Santiago Castaño**

Resumen

Los gangliósidos se encuentran frecuentemente en diferentes porciones del sistema nervioso de los vertebrados. Hay actualmente considerable investigación sobre el papel que los gangliósidos puedan estar jugando en ese sistema, sobre su localización específica y la implicación que puedan tener en la fisiopatología de diversas enfermedades. Las interacciones moleculares, tanto hidrofóbicas como hidrofílicas, les permiten gran movilidad, interacción con diversos ligandos y por lo tanto, participación en múltiples funciones. Entre los diferentes procesos celulares, tanto fisiológicos como fisiopatológicos, en los que se ha encontrado su participación están: la termorregulación, la neuroprotección, la apoptosis, el cáncer, las neuropatías autoinmunes. Actualmente la investigación tanto macroscópica como a nivel celular y molecular de la fisiopatología de las neuropatías autoinmunes ha tenido gran desarrollo y una de las enfermedades bastante estudiada es el Síndrome de Guillain-Barré (GBS), neuropatía inflamatoria aguda de alta incidencia, en la cual el 20% de los pacientes que la padecen quedan severamente incapacitados o fallecen. Se presenta en diversas variantes, con unos niveles específicos de anticuerpos antigangliósidos, una presentación neurohistológica, un cuadro clínico y un pronóstico. Cada uno de estos aspectos se está tratando de precisar actualmente a través de la investigación, para lo cual se hace necesario y es una de las preocupaciones actuales, poder lograr una buena extrapolación, a modelos animales, de las condiciones fisiopatológicas halladas en humanos. Otra de las preocupaciones es la de las técnicas para la localización de gangliósidos in situ, pues normalmente se encuentran en estructuras no fácilmente accesibles. Algo en lo que se está haciendo bastante énfasis es en la asociación de los niveles de anticuerpos contra gangliósidos, los hallazgos neurohistológicos y el fenotipo clínico, pues muchas veces dicha asociación no se presenta. En esta revisión se describen algunas de las variantes del GBS, sus características particulares y algo de la investigación que se está haciendo al respecto. Las variantes seleccionadas fueron: el síndrome de Miller-Fisher (SMF), la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) (Asbury et al., 1969), las neuropatías precedidas por la infección del *Campylobacter jejuni*, y otras variantes axonales del GBS denominadas neuropatía axonal sensorial (AMSAN) y neuropatía axonal motora aguda (AMAN).

Palabras Clave: gangliósidos, síndrome de Guillain-Barré, neuropatías autoinmunes

Abstract

Gangliosides are often found in diverse portions of the nervous system of vertebrates. There is abundant current research on the role that gangliosides may be playing in that system and on the specific localization and their physiopathological implications in several diseases. The possible interactions, hydrophobic or hydrophilic, between gangliosides and other types of molecules allow great mobility, binding on various ligands and therefore participation in many functions. Among the cellular processes, either physiological or physiopathological, in which gangliosides participate are: thermal regulation, neuroprotection, apoptosis, cancer and immune neuropathies. Presently, both macroscopic and cellular, molecular level research on the physiopathology of autoimmune neuropathies, had marked development, specially in the case of Guillain-Barré Syndrome (GBS). This acute inflammatory disease has high incidence and 20% of patients are severely disabled or die. This illness presents several variants differing in type of antiganglioside antibodies, clinical and neurohistological picture and prognosis. There is current research on each of these aspects, including the finding of animal models with physiopathologies that can be extrapolated to human beings. Another concern are the techniques for recognizing the location of gangliosides in situ, on structures that often are not easily accessible. Emphasis is also being made on the association of the antiganglioside antibodies levels with the neurohistological findings and the clinical phenotype. In this Review we describe some of the variants of the GBS, their particular characteristics and some of the topics of current research. The chosen variants are the Miller-Fisher Syndrome (MSF), the acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP), the neuropathies preceded by *Campylobacter jejuni* infection and other variants of GBS called acute motor sensory axonal neuropathy (AMSAN) and acute motor axonal neuropathy (AMAN).

Key words: gangliosides, Guillain-Barré syndrome, autoimmune neuropathies

*Profesoras, Departamento de Ciencias Fisiológicas y Centro de Estudios Cerebrales Facultad de Salud Universidad del Valle

** Estudiante de Doctorado, Centro de Estudios Cerebrales Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Correspondencia:
Blanca C. Salazar C.:
Avda 4ª. Oeste # 10-71 Barrio Santa Rita
Teléfono: 558 3985
Fax: 514 0029
blasalaz@telesat.com.co

INTRODUCCIÓN

Entre las estructuras especializadas que están presentes en forma abundante en las membranas neuronales pre y postsinápticas de los vertebrados están los gangliósidos complejos. Esto ha hecho pensar que estos sialoglicolípidos juegan un papel funcional en la transmisión sináptica, desarrollándose así mucha investigación sobre ellos desde hace aproximadamente 30 años.

La estructura anfipática de los gangliósidos les permite hacer parte de la membrana en la que se distribuyen asimétricamente (Thomas P. and Poznansky M, 1989) y además difundir a través de medios hidroelectrolíticos e hidrofóbicos; les permite además, participar en múltiples funciones a través de la unión a varios ligandos (Bullens *et al*, 2002), como también a algunos microorganismos. Entre las diversas interacciones moleculares de los gangliósidos, una de las importantes en cuanto a mecanismos moleculares es la relacionada con la modulación de proteínas de transporte, de canales iónicos (Salazar *et al*, 2004) y de enzimas.

La participación de estos glicosfingolípidos en procesos celulares está relacionada con la termorregulación, el crecimiento celular y sus alteraciones como en el cáncer, la apoptosis y la neuroprotección entre otros. Toda esta gama de actividades a nivel celular ha sido tema de investigación sobre los gangliósidos, que ha permitido ampliación del conocimiento a nivel de la fisiopatología de las enfermedades y por lo tanto un mayor desarrollo en el diagnóstico, tratamiento o pronóstico de éstas. Dentro de las líneas de investigación, la relacionada con los gangliósidos y las enfermedades autoinmunes, específicamente las neuropatías autoinmunes, ha tenido un gran desarrollo e importancia actualmente. Los mayores avances al respecto son sobre la localización de los gangliósidos en la estructura histológica y la

relación entre los hallazgos serológicos de anticuerpos antigangliósido y el fenotipo clínico. Una de las enfermedades bastante estudiadas en estos aspectos es el Síndrome de Guillain-Barré (GBS) y sus variantes. El GBS es una neuropatía inflamatoria aguda en la que hay parálisis y alteración de los reflejos después de una infección. En Estados Unidos la incidencia de síndrome es de 1–2 por 100,000, 20% de los cuales son pacientes discapacitados o que fallecen 1 año después de iniciarse la enfermedad (Hahn, 1998). En esta neuropatía se han encontrado diferentes anticuerpos contra varios glicosfingolípidos.

Actualmente hay una gran variedad de los anticuerpos antiglicosfingolípidos determinados específicamente para cada una de las variantes de esta enfermedad. Entre las diferentes variantes conocidas está el síndrome de Miller-Fisher (MFS) que se caracteriza por progresar con oftalmoplejia además de presentar la neuropatía en miembros y tener una gran asociación entre los niveles de anticuerpos en sangre y el curso clínico. Otra variante frecuente en Europa y en Norteamérica es la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) (Asbury *et al*, 1969). Otras neuropatías más frecuentes en el Oriente son las precedidas por la infección del *Campylobacter jejuni*, y otras variantes axonales del GBS son la neuropatía axonal sensorial y motora aguda (AMSAN) y la neuropatía axonal motora aguda (AMAN). En esta revisión vamos a referirnos a estas presentaciones del síndrome de

Guillain-Barré, describiendo la localización de los gangliósidos, la asociación clínico-serológica y algunos de los cambios que se producen a nivel histológico.

LOS GANGLIÓSIDOS

La química y la biología de los gangliósidos ha sido revisada por varios autores. Estas moléculas son glicosfingolípidos que contienen una porción ceramida y otra oligosacárida en la que hay ácido siálico (Yu and Saito, 1989). La presencia de estos dos grupos en múltiples combinaciones (IUPAC-IUB Commission on Biochem. Nomenclature, 1977; Vennerholm, 1994) hace explicable su gran heterogeneidad y sus propiedades fisicoquímicas complejas puesto que se combinan en una misma estructura grupos hidrofóbicos e hidrofílicos (Wiegandt, 1982).

Los gangliósidos forman micelas en solución acuosa y mezclados en vesículas lipídicas se distribuyen asimétricamente de manera que predominan en la monocapa externa de ellas y de la membrana plasmática (Thomas and Podder, 1982; Thomas and Poznansky,

1989). Los gangliósidos pueden migrar aparentemente por difusión entre membranas plasmáticas sinaptosomales, vesículas y células (Brown *et al*, 1985; Phillips *et al*, 1987). Varios autores han investigado la formación de microdominios enriquecidos con gangliósidos en el plano de la membrana plasmática y en sistemas de lípidos mezclados (Curatolo, 1987; Yuan and Johnston, 2001).

Las características estructurales de los gangliósidos les permiten el poder desarrollar varias funciones en la célula e interactuar con una serie de ligandos. Mediante la porción ceramida pueden participar en funciones de soporte dentro de la membrana como en transducción de información a través de ella (Bradt and Fishman, 1979; Sonnino *et al*, 1985), mientras que mediante la porción oligosacárida puede unirse a una variedad de moléculas, como toxinas (Bullens *et al*, 2002; Sharon and Halina 1993), iones metálicos divalentes (Abrahamson

et al, 1972; Sillerud *et al*, 1978; Maselli *et al*, 2003) y anticuerpos (Graham *et al*, 2001; Willison and Yuki, 2002). Además, se ha reportado también que esta porción es utilizada como sitio de fijación de bacterias y de virus.

Estos glicoesfingolípidos se han encontrado también asociados con neuroprotección ante variaciones de temperatura (Rahmann, *et al*, 1998), con la regulación del crecimiento celular, con la fisiopatología del cáncer (Ravindranath *et al*, 2002, 2003; Perez *et al*, 2004), con la modulación de canales iónicos dependientes de voltaje (Recio-Pinto, *et al*, 1990; Salazar *et al*, 2004; Sergeeva, *et al*, 2004) y no dependientes de voltaje como el canal de sodio de epitelio renal (Spiegel, *et al*, 1986) y con la actividad de algunas enzimas como las ATPasas. Hay mucha investigación sobre estas asociaciones con los gangliósidos, sobre todo aquellas en donde hay aplicación a nivel de diagnóstico, terapéutica o pronóstico como en el cáncer, aplicación en la que ya se habla de glicoinmunoterapia (Ravindranath *et al*, 2002, 2003; Pérez *et al*, 2002) o en neuropatías autoinmunes de las cuales se conocen alrededor de 20 glicolípidos distintos identificados como blanco de anticuerpos (O'Hanlon *et al*, 2002).

Generalidades sobre la relación anticuerpos antigangliósido y neuropatías autoinmunes

Considerables avances han sido hechos en la relación entre los anticuerpos contra glicolípidos y las neuropatías, sobre todo a partir de observaciones clínico-serológicas (Willison and Yuki, 2002). Estos adelantos también se han desarrollado mediante

investigaciones de grandes cohortes de pacientes con neuropatía periférica, en los que se han identificado anticuerpos contra glicolípidos y su asociación con fenotipos clínicos particulares.

Lo más reciente y de gran apogeo en la investigación sobre el papel de los anticuerpos dirigidos contra glicolípidos está relacionado con las neuropatías inflamatorias como el Síndrome de Guillain-Barré (GBS). Los primeros anticuerpos asociados con este síndrome fueron encontrados en 1988 (Ilyas *et al*.). Actualmente se han encontrado anticuerpos a un gran grupo de glicolípidos, tales como: GM1, GM1(NeuGc), GM1b, GalNAc-GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, 9-Oacetil, GD1b, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b, GQ1ba, LM1, asociados a GBS y otras neuropatías inflamatorias (Willison and Yuki, 2002). A pesar de estos avances, hay dificultades en extrapolar estos hallazgos serológicos de neuropatías en humanos a modelos animales con los que se podría profundizar más en la investigación. Por otro lado, la fisiopatología ha sido un poco compleja de estudiar puesto que hay gran variabilidad técnica entre las pruebas de laboratorio y más cuando son determinaciones de anticuerpos para diferentes gangliósidos. A esto se suma la influencia de los factores epidemiológicos de los anticuerpos antigangliósido, los cuales también pueden variar según las regiones geográficas, los subtipos de GBS y la infección que lo haya precedido. Otro factor importante que introduce variabilidad es la susceptibilidad del huésped a la respuesta inmune de los glicolípidos determinada genéticamente y por factores ambientales; algunos estudios han tenido en cuenta estos aspectos (Ang *et al*, 1999; Yuki *et al*, 2000). A pesar de esta variabilidad, se han hecho grandes avances en el entendimiento de esta asociación clínico-inmunológica.

Los análisis bioquímicos han sido útiles para identificar la composición de los gangliósidos entre los diferentes nervios; sin embargo, teniendo en cuenta la complejidad de la distribución microanatómica de ellos en el tejido, se han hecho importantes los estudios de unión de ligando, aprovechando la unión gangliósido-toxinas. Este método brinda información más detallada de la distribución de los gangliósidos a nivel celular y subcelular (Simona and Ikonen, 1997).

Como se dijo anteriormente, los gangliósidos desempeñan múltiples funciones, de tal forma que cuando los anticuerpos se unen a ellos no sólo afectan su número y distribución, sino que se alteran sus funciones.

En cuanto a los lugares que se han reportado como blanco de las neuropatías autoinmunes están por un lado,

el ganglio de la raíz dorsal de humano en el que abunda GM1 (O'Hanlon *et al*, 1996, 1998) que no se asocia a neuropatía sensorial, mientras que el GD1b que también predomina en este ganglio, sí está asociado con la clínica de esta neuropatía. Otro lugar de ataque inmunológico son las raíces ventrales de las neuropatías motoras en las que se encuentran anticuerpos contra GD1a y hay buena correlación con el fenotipo clínico (Gong *et al*, 2001). Además de estos lugares, también ha sido reportado el nodo de Ranvier como blanco de estos anticuerpos. El nodo es rico en GM1, GD1b y GQ1b.

En las células de Schwann (Willinson *et al*, 1996) específicamente, se han encontrado anticuerpos contra diasilgangliósidos localizados en la superficie de ellas, produciendo desmielinización. También se ha observado que estos anticuerpos se dirigen contra gangliósidos en los axones llevándolos a degeneración que se expresa como un trastorno de la conducción (Corbo *et al*, 1993; Molander *et al*, 1997).

La unión neuromuscular ha sido otro lugar afectado, como se ha observado en el GBS; con relación a esto, hay que considerar varios factores que hacen este lugar susceptible (Willison and Nobuhiro, 2002): es un lugar de fácil acceso a anticuerpos circulantes, rico en gangliósidos como el GM1, GQ1b y el GD1a y a donde se unen toxinas bacterianas (cólera, tétanos y botulínica) que usan gangliósidos para dicha unión (Willinson and Kennedy, 1993).

ALGUNAS VARIANTES DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

El síndrome de Guillain-Barré es una neuropatía aguda que transcurre con parálisis simétrica flácida y arreflexia de rápida evolución, de 3 a 4 semanas después de una infección. Fue descrito por Guillain-Barré y Strohl en 1919. En esta enfermedad se generan anticuerpos antiglicolípidos cuyas moléculas blanco se encontraron por primera vez en 1988 (Ilyas *et al*, 1988b). Estos anticuerpos se producen sobre todo en la fase aguda, pueden ser tipo IgG o IgM y tendrán peso en la patogénesis dependiendo de la asociación de sus niveles con el fenotipo clínico. Hay otros factores patogénicos también importantes como las células T y la respuesta a otros anticuerpos (Pestronk *et al*, 1998). El pronóstico y la recuperación dependen del daño neuronal; esta última puede ser acelerada por transfusiones de plasma o aplicación de inmunoglobulinas neutralizantes.

No todo paciente con GBS tiene anticuerpos en niveles altos. La asociación mas clara y reproducible entre estos

anticuerpos y el fenotipo clínico se da en una variante del GBS que es el síndrome de Miller-Fisher (SMF) en el cual tales anticuerpos son dirigidos contra GQ1b y GT1a. Este síndrome ha sido clasificado según el grado de desmielinización y el daño axonal que puedan estar presentes. La variante mas frecuente en Europa y Norteamérica es la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) (Asbury *et al*, 1969), en la que predomina la desmielinización y en casos severos puede acompañarse de daño axonal.

Otras neuropatías más frecuentes en el Oriente son las precedidas por la infección del *Campylobacter jejuni*, en las que hay directamente daño axonal sin ser precedida por desmielinización (Feasby *et al*, 1986). Posteriormente se clasificaron otras variantes axonales de GBS denominadas neuropatía axonal sensorial y motora aguda (AMSAN) y neuropatía axonal motora aguda (AMAN).

La degeneración de los axones motores con escasa desmielinización y poca infiltración linfocítica son los hallazgos patológicos en la neuropatía del tipo AMAN. Además, se ha observado IgG y depósito de complemento en las fibras motoras del nodo de Ranvier (Griffin *et al*, 1996b). En AIDP el ataque inmune es sobre todo en las membranas de las células de Schwann y lo que predomina es la desmielinización (Hafer-Macko *et al*, 1996)

Neuropatía axonal motora aguda (AMAN)

Los primeros reportes de anticuerpos anti-GM1 en GBS aparecieron a principios de los años 1990s, mas o menos por el tiempo cuando surgieron los conceptos de GBS que condujeron a las subclasificaciones de AMAN (neuropatía axonal motora aguda) y AIDP (polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda). La literatura alrededor de los anticuerpos anti-GM1 que son encontrados tanto en AMAN y en AIDP es confusa por un gran número de razones.

En primer lugar existe la posibilidad de que los anticuerpos anti-GM1 sean irrelevantes al desarrollo de AMAN o de AIDP y que existan solamente en el suero de GBS como eventos secundarios. En segundo lugar está la posibilidad de que haya subcategorías de anticuerpos anti-GM1 que todavía no han sido completamente dilucidadas. En tercer lugar, el GM1 y los epítopes relacionados pueden estar presentes en ambos tipos de membranas, la del axolema y la de la mielina, en concentraciones variables o en configuraciones que pueden conducir a unión preferencial del anticuerpo bajo circunstancias diferentes en los distintos individuos. Así, algunos individuos pueden ser más susceptibles a daño de la mielina y otros a daño axonal con la exposición a

una subcategoría particular o clase de anticuerpo anti-GM1. Además, esto puede variar en el curso de la enfermedad. Con estas complicaciones en mente, es fácil suponer que una enfermedad que comenzó como AIDP pudiera evolucionar a AMAN con daño axonal secundario. Se puede ver claramente que un gran número de complejidades pueden introducirse de tal manera que pueden confundir estas consideraciones.

En 1990 hubo un reporte de dos pacientes con AMAN después de una enteritis por *Campylobacter jejuni* y en ellos se encontraron títulos altos de IgG anti-GM1 durante la fase aguda de la enfermedad; este hallazgo persistió en otros estudios Yuki *et al.* (1990). Más tarde, en 1991, Walsh *et al.* reportaron el hecho de que 14 casos de los 95 pacientes (15%) con GBS tenían anticuerpos anti-GM1 y que la clase de inmunoglobulina predominante era la IgG mas que la IgM. Estos hallazgos se precisaron más con los análisis electrofisiológicos que mostraron que los anticuerpos anti-GM1 son mas comunes en los grupos de pacientes con daño axonal o con nervios inexcitables (Hadden *et al.*, 1998). De todas formas se está considerando la contribución relativa de los anticuerpos IgG e IgM en estas características clínicas.

Además de los anticuerpos dirigidos contra GM1 descritos antes, Kusunoki *et al.* (1996) encontraron que los anticuerpos contra un monosialosilgangliósido menor GM1b estuvieron presentes en 22 casos de 104 de GBS analizados y que este hallazgo era altamente específico para la enfermedad; esto fue confirmado en otros estudios (Yuki *et al.*, 1997). Por lo demás, se han detectado otros anticuerpos en AMAN como son los IgG anti-GD1a. Esto se pudo ver en un estudio en pacientes chinos con GBS y sus controles, en los cuales el 24% de pacientes con AMAN y ninguno de los pacientes con AIDP o sujetos control tenían títulos altos de anticuerpos IgG anti-GD1a. En este mismo estudio, el anticuerpo anti-GD1a fue el más específico para AMAN entre otros anticuerpos anti-glicolípidos probados (como GM1, GD1b, asialo-GM1 y GQ1b), y en particular indicó que el anticuerpo IgG anti-GD1a fue con el que más se pudo discriminar entre AMAN y AIDP que el anticuerpo anti-GM1 (Ho *et al.*, 1999). En otro estudio, el de Kusunoki *et al.* (1994) se encontró que el GalNAc-GD1a es otra molécula blanco para los anticuerpos séricos en la variante AMAN del GBS, que se detectó en 6 de 50 pacientes (12%), un hallazgo posteriormente confirmado por Yuki *et al.* (1996).

En resumen, se ha demostrado en numerosos estudios que los anticuerpos IgG anti-GM1, anti-GM1b, antiGD1a y anti-GalNAc-GD1a tienen una fuerte asociación con el patrón de AMAN del GBS. En un estudio relativamente

reciente (Ogawara *et al.*, 2000) de 86 pacientes japoneses con GBS se mostró con criterios electrodiagnósticos que el 36% de los pacientes presentaron AIDP y el 38% exhibieron AMAN. Este mismo estudio demostró que los anticuerpos anti-ganliósidos más frecuentes fueron los de la clase IgG y contra GM1 (40%), GD1a (30%) y GalNAc-GD1a (17%) y que todos mostraron una fuerte asociación con AMAN. Por consiguiente, hay relaciones muy definidas entre el fenotipo clínico, el anticuerpo anti-ganliósido y una infección precedente.

Los casos de AMSAN presentan una recuperación más lenta que los de AMAN, además del compromiso de fibras sensoriales, pero lo que sí es claro es que las patologías de ambas enfermedades son muy similares (Feasby *et al.*, 1986; McKhann *et al.*, 1993; Griffin *et al.*, 1996a). Además, ambas condiciones pueden venir después de una enteritis por *Campylobacter jejuni*. Griffin *et al.* (1996a) han propuesto que AMAN y AMSAN son parte del espectro de un solo tipo de ataque inmune del axón. En un estudio hecho para investigar si los anticuerpos IgG anti-ganliósido podrían ser usados como marcadores inmunológicos para diferenciar AMAN de AMSAN, las frecuencias de anticuerpos IgG anti-GM1, anti-GM1b y anti-GD1a fueron similares (Yuki *et al.*, 1999). Estos datos sugieren que AMAN y AMSAN comparten un perfil inmunológico común y apoyan el punto de vista de que ellas forman un solo espectro como proponen Griffin *et al.* (1996a).

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP)

Los pacientes con AIDP presentan, al examen clínico, parálisis flácida y arreflexia y usualmente tiene pérdida sensorial ya sea sintomática o al examen físico. Las pruebas electrofisiológicas revelan típicamente, latencias motoras distales aumentadas y ondas F acompañadas por reducciones en la velocidad de conducción además de una dispersión temporal. Por mucho tiempo se consideró que la AIDP era predominantemente un desorden mediado por células T. Este planteamiento se basó en el hecho de encontrar, en muchos casos de biopsia nerviosa, una inflamación linfocítica (Asbury *et al.*, 1969) y una analogía con el modelo animal ampliamente estudiado, el de la neuritis alérgica experimental. La inmunopatología de casos de autopsias bien preservadas sugiere que el daño mediado por anticuerpos puede ser mas importante, al menos en algunos casos, que lo que se había reconocido anteriormente (Hafer-Macko *et al.*, 1996b). En un estudio patológico altamente informativo sobre un paciente que murió a los tres días después del comienzo de los síntomas, la inflamación fue limitada y solamente unas

pocas fibras habían sido completamente desmielinizadas. La tinción para la activación del complemento mostró productos de la activación del complemento en la mayoría de estas fibras que tenían cambios vesiculares tempranos en las capas de mielina, usualmente comenzando en las lamelas más externas de la capa. El cuadro patológico resultante se parecía en forma muy estrecha a la apariencia de condiciones experimentales en las cuales se habían expuesto las fibras nerviosas a anticuerpo anti-galactocerebrósido en la presencia de complemento (Saida *et al*, 1979; Saida *et al*, 1979b).

Así, una reconstrucción atractiva basada en esta patología es la de que un anticuerpo dirigido contra antígenos de la superficie más externa de la célula de Schwann se une al complemento resultando en el desarrollo de la formación de un poro transmembrana. Los macrófagos también se reclutan y también participan en la remoción de la mielina dañada. La naturaleza del o de los antígenos en la membrana superficial de la célula de Schwann y dentro de la mielina compacta que pueden estar involucrados en dirigir el ataque inmune a las células de Schwann en la AIDP, permanece incierto y difícil de comprender. Alguna evidencia sugiere que los anticuerpos anti-glicolípidos de la mielina pueden estar involucrados, junto con los anticuerpos contra la proteína de la célula de Schwann o contra los determinantes carbohidratos que están también expresados en la superficie de la célula (Hughes *et al*, 1999).

Síndrome de Miller-Fisher (MFS)

Es una variante del síndrome de Guillain-Barré y como este, es una neuropatía autoinmune, aguda postinfecciosa que frecuentemente sigue a una enteritis por *Campylobacter jejuni*. Se caracteriza por un comienzo agudo de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia (Fisher, 1956). La patogénesis se cree que involucra un remedo o mímica molecular entre epítopes siálicos en lipolisacáridos de *C. jejuni* y gangliósidos neurales. Más del 90% de los casos de síndrome de Miller-Fisher tienen anticuerpos séricos antigangliósidos GQ1b y GT1a que pueden también reaccionar con otros gangliósidos disíálicos incluyendo GD3 y GD1b (Chiba *et al*, 1993, Yuki *et al*, 1996). Los anticuerpos presentes en la fase aguda de esta enfermedad son IgG de GQ1b (Willison *et al*, 1993b; Carpo *et al*, 1998).

Ha sido reportado el bloqueo pre y post-sináptico de la transmisión neuromuscular por IgG purificado de pacientes con MFS en terminales nerviosos motores de ratón adulto (Buchwald *et al*, 1998), el cual ha sido reversible y mayor a mayor concentración de anticuerpo.

Este podría ser uno de los factores que explica la debilidad muscular en el MFS, la cual se recupera rápidamente después de intercambio de plasma.

Análisis bioquímicos e inmunohistoquímicos de nervios craneales mostraron que los nervios oculomotor, troclear y abducen que inervan los músculos extraoculares, tienen una alta proporción de GQ1b (Chiba *et al*, 1997). Usando microscopía de inmunofluorescencia con análisis de imagen luego de que los anticuerpos anti-GQ1b se ponen en contacto con los terminales nerviosos (O'Hanlon *et al*, 2001), se observa pérdida de neurofilamentos, depleción de vesículas y procesos infiltrantes en las células de Schwann, todo lo cual puede explicar la asociación entre oftalmoplejía y anticuerpos IgG de GQ1b (O'Hanlon *et al*, 2002).

Estudios serológicos y estructurales han mostrado que los núcleos oligosacáridos de lipopolisacáridos de aislados de *C. jejuni* provenientes de casos de GBS y MFS se comportan como los gangliósidos (Yuki *et al*, 1993). Varios aislados de *C. jejuni* de pacientes con neuropatía contienen GT1a y GD3 (Aspinall *et al*, 1994; Salloway *et al*, 1996) que además presentan reacción cruzada con gangliósidos (Yuki *et al*, 1994; Jacobs *et al*, 1995). Esto sugiere que los anticuerpos antigangliósido en post-*C. jejuni* pueden producirse como una imitación molecular.

BIBLIOGRAFÍA

- Agranoff B and Aprison M. (eds.): Advances in Neurochemistry, Volume 4. Plenum Press, New York, 1982.
- Ang C, Yuki N, Jacobs B, Koga M, Van Doorn P, and Scmitz P. Rapidly progressive, predominantly motor Guillain-Barré syndrome with anti-GalNAc-GD1a antibodies. *Neurology* 1999; 53: 2122-2127
- Asbury A, Arnason B and Adams R. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis: its role in pathogenesis. *Medicine (Baltimore)* 1969; 48: 173-215
- Aspinall G, McDonald A, Pang H, Kurjanczyk L and Penner J. Lipopolysaccharides of *Campylobacter jejuni* serotype O:19: structures of core oligosaccharide regions from the serostrain and two bacterial isolates from patients with the Guillain Barré syndrome. *Biochemistry*. 1994; 33:241-249.
- Brown R, Sugar I and Thompson T. Spontaneous transfer of gangliotetraosylceramide between phospholipid vesicles. *Biochemistry*. 1985;24:4082-4091
- Buchwald B, Weishaupt A, Toyka KV, Dudel J. Pre-and postsynaptic blockade of neuromuscular transmission by Miller-Fisher syndrome IgG at mouse

- motor nerve terminals. *European Journal of Neuroscience*, 1998; 10:281
- Bullens R, O'Hanlon G, Wagner E, Molenaar P, Furukawa K, Furukawa K, Plomp J, and Willison H. Complex gangliosides at the neuromuscular junction are membrane receptors for autoantibodies and botulinum neurotoxin but redundant for normal synaptic function. *Neurosci*. 2002;16:6876-6884
- Carpó M, Pedotti R, Lolli F, Pitrola A, Allaria S, Scarlato G. Clinical correlate and fine specificity of anti-GQ1b antibodies in peripheral neuropathy. *J Neurol. Sci* 1998; 155: 186-191
- Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 1993; 43: 1911-1917.
- Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Ganglioside composition of the human cranial nerves, with specific reference to pathophysiology of Miller Fisher syndrome. *Brain Res* 1997; 745: 32-36.
- Corbo M, Quattrini A, Latov N, Hays A. Localization of GM1 and Gal(beta1-3)GalNAc antigenic determinants in peripheral nerve. *Neurology* 1993; 43: 809-814
- Curatolo W. The physical properties of glycolipids. *Biochim. Biophys. Acta* 1987; 906:111-136
- Feasby T, Gilbert J, Brown W, Bolton C, Hahn A, Koopman W. An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 1986; 109: 1115-1126
- Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis: syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia. *N Engl J Med* 1956; 255: 57-65
- Griffin J, Li C, Ho T, Tian M, Gao C, Xue P. Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1996a; 39:17-28
- Griffin J, Li C, Macko C, Ho T, Hsieh S-T, Xue P. Early nodal change in the acute motor axonal neuropathy pattern of the Guillain-Barré syndrome. *J Neurocytol* 1996b; 25: 33-51
- Hadden R, Cornblath D, Hughes R, Zielasek J, Hartung H, Toyka K. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. *Ann Neurol* 1998; 44: 780
- Hafer-Macko C, Sheikh K, Li C, Ho T, Cornblath D, McKhann G. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 1996; 39: 625-635
- Hahn A. Guillain-Barre syndrome. *Lancet*. 1998; 352:635-641.
- Hakomori S. Glycosphingolipids. *Scientific American*. 1986; 254:32
- Ho T, Willison H, Nachamkin I, Li C, Veitch J, Ung H. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45: 168-173
- Hughes R, Hadden R, Gregson N and Smith K. Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome. (Review). *J Neuroimmunol* 1999; 100: 74-97
- Ilyas A, Willison H, Quarles R, Jungalwala F, Cornblath D, and Trapp B. Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1988; 23: 440-447.
- IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (CBN). The nomenclature of lipids. *Eur J Biochem* 1977; 78: 11-21.
- Jacobs B, Endtz H, Van der Meche F, Hazenberg M, Achtereekte H, van Doorn P. Serum anti-GQ1b antibodies recognize surface epitopes on *Campylobacter jejuni* from patients with Miller Fisher syndrome. *Ann. Neurol.* 1995; 37:260-264.
- Kusunoki S, Chiba A, Kon K, Ando S, Arisawa K, Tate A. N-acetylgalactosaminyl GD1a is a target molecule for serum antibody in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1994; 35: 570-576
- Kusunoki S, Iwamori M, Chiba A, Hitoshi S, Arita M, Kanazawa I. GM1b is a new member of antigen for serum antibody in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996; 47: 237-242.
- Maselli R, Books W and Dunne V. Effect of Inherited Abnormalities of Calcium Regulation on Human Neuromuscular Transmission. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 998: 18-28
- McKhann G, Cornblath D, Griffin J, Ho T, Li C, Jiang Z. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann neurol* 1993; 33: 333-342.
- Molander M, Berthold C-H, Persson H, Andersson K and Fredman P. Monosialoganglioside (GM1) immunofluorescence in rat spinal roots studied with a monoclonal antibody. *J Neurocytol* 1997; 26: 101-111.
- Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, Hattori T, Koga M, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: relation to anti-ganglioside antibodies and *Campylobacter jejuni* infection in Japan. *Ann Neurol* 2000; 48: 624-631.
- O'Hanlon GM, Paterson GJ, Wilson G, Doyle D, McHardie P, Willison HJ. Anti-GM1 ganglioside antibodies clones from autoimmune neuropathy patients show diverse binding patterns in the rodent nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 184-195.
- O'Hanlon GM, Paterson GJ, Veitch J, Wilson G, Willison

- HJ. Mapping immunoreactive epitopes in the human peripheral nervous system using human monoclonal anti-GM1 ganglioside antibodies. *Acta neuropathol (Berl)* 1998; 96: 605-616.
- O'Hanlon G, Plomp J, Chakrabarti M, Morrison I, Wagner E, Goodyear C, Yin X, Trapp B, Conner J, Molenaar P, Stewart S, Rowan E and Willison H. Anti-GQ1b ganglioside antibodies mediate complement-dependent destruction of the motor nerve terminal. *Brain* 2001; 124:893-906
- O'Hanlon G, Bullens R, Plomp J, Willison H. Complex gangliosides as autoantibody targets at the neuromuscular junction in Miller Fisher syndrome: a current perspective. *Neurochem Res.* 2002; Aug; 27 (7-8):697-709.
- Perez C, Ravindranath M, Soh D, Gonzales A, Ye W, Morton D. Serum anti-ganglioside IgM antibodies in soft tissue sarcoma: clinical prognostic implications. *Cancer J.* 2002; 8:384-394
- Pestronk A, Choksi R, Yee W, Kornberg AJ, Lopate G and Trotter J. Serum antibodies to heparan sulfate glycosaminoglycans in Guillain-Barré syndrome and other demyelinating polyneuropathies. *J Neurol* 1998; 91: 204-209.
- Phillips M, Johnson W and Rothblat G. Mechanisms and consequences of cellular cholesterol exchange and transfer. *Biochim. Biophys. Acta.* 1987; 906:223-276
- Ravindranath M, Wood T, Soh D, Gonzales A, Muthugounder S, Perez C, Morton D and Bilchik A. Cryosurgical ablation of liver tumors in colon cancer patients increases the serum total ganglioside level and then selectively augments antiganglioside IgM. *Cryobiology* 2002; 45:10-21.
- Ravindranath MH, Hsueh EC, Verma M, Ye W, Morton DL. Serum total ganglioside level correlates with clinical course in melanoma patients after immunotherapy with therapeutic cancer vaccine. *J Immunother* 2003; 26:277-285
- Rahmann H, Jonas U. and Hildebrandt H. Gangliosides in termal adaptations: Towards a Physicochemical Model of Ganglioside Function. *Trends in Glycoscience and Glicotechnology.* 1998; 10:421-437
- Recio-Pinto E, Thornhill D, Duch D, Levinson S. & Urban B. Neuroaminidase treatment modifies the function of electroplax sodium channels in planar lipid bilayers. *Neuron* 1990;5:675-684
- Saida K, Saida T, Brown MJ, Silberberg DH. In vivo demyelination induced by intraneural injection of anti-galactocerebroside serum: a morphologic study. *Am J Pathol* 1979; 95: 99-116.
- Saida T, Saida K, Dorfman SH, Silberberg DH, Sumner AJ, Manning MC, et al. Experimental allergic neuritis induced by sensitization with galactocerebroside. *Science* 1979b; 204: 1103-1106.
- Salazar B, Castaño S, Sanchez J, Romero M. and Recio E. Ganglioside GD1a increases excitability of voltage-dependent sodium channels. *Brain Research* 2004; 1021: 151-158
- Salloway S, Mermel L, Seamans M, Aspinall G, Nam Shin J, Kurjanczyk L and Penner J. Miller Fisher syndrome associated with *Campylobacter jejuni* bearing lipopolysaccharide molecules that mimic human ganglioside GD3. *Infect. Immun.* 1996; 64:2945-2949.
- Sergeeva S, Zapryanova E, Sotnikov O, Deleva D, Filichev A. Analysis of the Effects of Antibodies to Gangliosides on the Electrical Activity of Retzius Neurons in the Leech and on the Functional Activity of Influx Sodium Current Channels. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2004; 34:579-585
- Sharon N and Halina L. Carbohydrates in cell recognition 1993; 268:82-89.
- Sillerud L, Prestegard J, Yu R, Schafer D, and Konigsberg W. Assignments of the I3C NMR spectrum of aqueous ganglioside GMI micelles. *Biochemistry.* 1978; 17:2619-2628
- Simons K and Ikonen E. Functional rafts in cell membranes. (Review). *Nature* 1997; 387:569-572.
- S Sonnino, Kirschner G, Ghidoni R, Acquotti D and Tettamanti G. Preparation of GM1 ganglioside molecular species having homogeneous fatty acid and long chain base moieties *J. Lipid Res.* 1985; 26:248-257
- Spiegel S, Handlers J. & Fishman P. Gangliosides Modulate Sodium Transport in Cultured Toad Kidney Epithelia. *The journal of biological chemistry* 1986; 261:15755-15760.
- Thomas P and Podder S. Reactivity of glycoconjugates in membranes. I. Determination of transbilayer distribution of gangliosides in lipid vesicles by chemical methods. *Biochim Biophys Acta.* 1982 Jun 14; 688:453-9
- Thomas P and Poznansky M. Curvature and composition-dependent lipid asymmetry in phosphatidylcholine vesicles containing phosphatidylethanolamine and gangliosides. *Biochim Biophys Acta.* 1989. 978:85-90.
- Thomas P and Brewer G. Gangliosides and Synaptic transmission. *Biochimica et Biophysica Acta* 1990; 1031:277-289
- Walsh F, Cronin M, Koblar S, Doherty P, Winer J, Leon A. Association between glyconjugate antibodies and *Campylobacter* infection in patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1991; 34: 43-51.
- Willison H and Kennedy P. Gangliosides and bacterial toxins in Guillain-Barré syndrome. (Review). *J Neuroimmunol* 1993; 46: 105-112.

- Willison H, Veitch J, Paterson G, and Kennedy P. Miller Fisher syndrome is associated with serum antibodies to GQ1b ganglioside. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 204-206.
- Willison HJ, O'Hanlon Gm, Paterson G, Veitch J, Wilson G, Roberts M. A somatically mutated human antiganglioside IgM antibody that induces experimental neuropathy in mice is encoded by the variable region heavy chain gene, VI-18. *J Clin Invest* 1996; 97: 1155-1164.
- Willison H, and Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002; 125: 2591-2625
- Yuan Ch, and Johnston L. Atomic force microscopy studies of ganglioside GM1 domains in Phosphatidylcholine and phosphatidylcholine/cholesterol bilayers. *Biophys J*, 2001; 81: 1059-1069.
- Yuki N, Yoshino H, Sato S, Miyatake T. Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following *Campylobacter* enteritis. *Neurology* 1990; 40: 1900-1902.
- Yuki N, Taki T, Inagaki F, Kasama T, Takahashi M, Saito K, Handa S, Miyatake T. A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain Barré syndrome has a GM1 ganglioside-like structure. *J. Exp. Med.* 1993; 178:1771-1775.
- Yuki N, Taki T, Takahashi M, Saito K, Yoshino H, Tai T, Handa S, Miyatake T. Molecular mimicry between GQ1b ganglioside and liposaccharides of *Campylobacter jejuni* isolated from patients with Fisher's syndrome. *Ann. Neurol.* 1994; 36:791-793.
- Yuki N, Taki T, and Handa S. Antibody to GaINAc-GDIa and GaINAc-GMIb in Guillain-Barré syndrome subsequent to *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Neuroimmunol* 1996; 71:155-61.
- Yuki N, Tagawa Y, Irie F, Hirabayashi Y, Handa S. Close association of Guillain-Barré syndrome with antibodies to minor monosialogangliosides GMIb and GM1alpha. *J Neuroimmunology* 1997; 74:30-4.
- Yuki N, Kuwabara S, Koga M, Hirata K. Acute motor axonal neuropathy and acute motor-sensory axonal neuropathy share a common immunological profile. *J Neurol Sci* 1999; 168:121-6.
- Yuki N, Ang C, Koga M, Jacobs B, van Doorn P, Hirata K. Clinical features and response to treatment in Guillain-Barré syndrome associated with antibodies to GMIb ganglioside. *Ann Neurol* 2000; 47:314-21.
- Yuki N, Odaka M and Hirata K. Acute ophthalmoparesis (without ataxia) associate with anti-GQ1b IgG antibody: clinical features. *Ophthalmology* 2001; 108: 196-200.
- Yu R and Saito M. Neurobiology of glycoconjugates. In R. U. Margolis R. (Eds), Plenum, New York, 1989