

C.Z.U.:616.831.8-009.17-07

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.02>

## MIASTENIA GRAVIS SERONEGATIVĂ. SUBTIPURI ȘI MANIFESTARE CLINICĂ

Gabriela FRUMOSU, studentă,  
Nina ISTRATI, asis. univ., dr. în șt. med.

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: [gfrumosu7@gmail.com](mailto:gfrumosu7@gmail.com)

### Rezumat.

Aproximativ 10-15% dintre pacienții diagnosticați cu Miastenia gravis nu au anticorpi detectabili în testele standard. Aceasta poate fi cauza prezenței unor anticorpi patogeni împotriva altor antigeni de membrană post sinaptică decât AChR sau, nivelurile de anticorpi pot fi sub limita de detectare. Descoperirea anticorpilor anti-AChR cu afinitate scăzută, anti-MuSk, ani-LRP4, anti-agrină, anti-cortactină constituie un progres considerabil în înțelegerea fiziopatologiei. În ultimii ani au fost realizate progrese semnificative în dezvoltarea terapiilor antigen-specifice care țintesc specific celulele imune sau autoanticorpii implicați în răspunsul autoimun.

**Cuvinte cheie:** miastenia gravis seronegativă, anti-receptor pentru acetilcolină, anticorpi împotriva tirozinkinazei musculare specifice, anticorpi față de proteina 4 legată de receptorul LDL.

### Summary. Seronegative myasthenia gravis. Subtypes and clinical manifestations.

Approximately 10-15% of patients diagnosed with Myasthenia gravis do not have detectable antibodies in standard tests. This may be due to the presence of pathogenic antibodies against postsynaptic membrane antigens other than AChR, or the antibody levels may be below the detection limit. The discovery of low-affinity anti-AChR, anti-MuSk, ani-LRP4, anti-agrin, anti-cortactin antibodies represents a considerable advance in the understanding of the pathophysiology. In recent years, significant progress has been made in the development of antigen-specific therapies that specifically target immune cells or autoantibodies involved in the autoimmune response.

**Keywords:** seronegative myasthenia gravis, anti-acetylcholine receptor, antibodies against specific muscle tyrosine kinase, antibodies against LDL receptor-related protein 4.

### Резюме. Серонегативная миастения гравис. Подтипы и клинические проявления.

Примерно у 10–15% пациентов с диагнозом Myasthenia gravis не обнаруживаются антитела в стандартных тестах. Это может быть связано с наличием патогенных антител против постсинаптических мембранных антигенов, отличных от AChR, или уровни антител могут быть ниже предела обнаружения. Открытие низкоаффинных антител против AChR, против MuSk, ani-LRP4, против агрина, против кортактина представляет собой значительный прогресс в понимании патофизиологии. В последние годы был достигнут значительный прогресс в разработке антигенспецифических терапий, которые целенаправленно воздействуют на иммунные клетки или аутоантитела, участвующие в аутоиммунном ответе.

**Ключевые слова:** серонегативная миастения гравис, антиацетилхолиновый рецептор, антитела против специфической мышечной тирозинкиназы, антитела против белка 4, связанного с рецептором ЛПНП.

### Introducere.

Miastenia gravis(MG) este o boală autoimună cauzată de anticorpi direcționați împotriva proteinelor de la nivelul joncțiunii neuromusculare(NMJ) cu incidența de 3-20 persoane per 1.000.000 populație, debut eterogen ( la 24%- în copilărie sau adolescență), și o repartiție bimodală în funcție de vârstă. Autoanticorpii din MG vizează receptorii de acetilcolină (AChR) prezenți la aproximativ 85% dintre pacienții cu MG generalizată și la aproximativ 50% dintre pacienții cu MG oculară, precum și componente non-AChR, cum ar fi tirozin kinaza specifică mușchilor (MuSK) sau proteina 4 legată de receptorul LDL (LRP4).

În cazul în care testele serologice standart sunt negative presupunem prezența unei forme seronegative. Acest tip de MG poate include forme care sunt seropozitive pentru anticorpi anti-MuSK sau anti-LRP4. De asemenea anticorpil ca anti-AchR cu afinitate scăzută, anti-agrină, anti-cortactină, anti-Colagenul Q.

La aproximativ 15% dintre pacienții cu MG generalizată și 50% dintre pacienții cu MG oculară, atât anticorpil AChR, cât și MuSK lipsesc. Această formă este cunoscută sub denumirea de MG dublu-seronegativă (dSnMG). În cadrul grupului dSnMG, 2-27% dintre pacienți au anticorpi îndreptați împotriva proteinei receptorului pentru LRP4, care joacă un rol

important în inițierea clusterului AChR, definindu-se ca MG triplu-seronegativă (tSnMG).

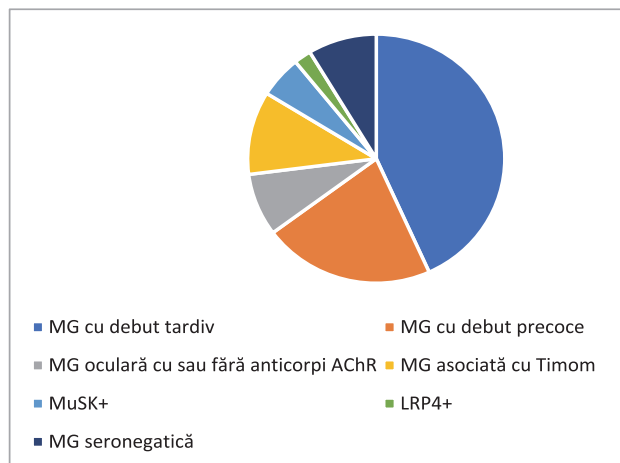


Figura 1. Subgrupele miasteniei gravis

### Scopul lucrării.

Analiza datelor din literatura de specialitate pentru elucidarea subtipurilor serologice ale Miasteniei gravis.

### Materiale si metode.

Cercetarea se axează pe o analiză a literaturii descriptivă și narativă privind subtipurile MGSN, bazate pe resurse online precum PubMed, Google Academy, research4life. Au fost analizate studii publicate în ultimii 15 ani dar a fost analizată și bibliografia asociată studiilor respective. Astfel au fost identificate inițial 43 de articole, a fost efectuată o examinare detaliată a conținutului și rezultatelor prezentate în aceste articole reducând numărul lor la 27. Dintre acestea, au fost selectate 19 care au îndeplinit criteriile riguroase de extragere a informațiilor și datelor esențiale pentru cercetare. Articolele incluse au fost publicate în limbile engleză, franceză și spaniolă. A fost evaluată calitatea metodologică a studiilor pentru a se asigura includerea numai a datelor solide și valoroase. Informația expusă se bazează pe rezultatele studiilor citate în bibliografie.

### Rezultate și discuții.

#### *Anticorpi anti-AChR cu afinitate scăzută*

Anticorpii anti-AChR care se leagă de AChR grupați în preparate celulare (anticorpi de afinitate scăzută) se găsesc la 66% dintre pacienții cu MG generalizată seronegativă, dar sunt evaluați doar de laboratoare specializate. Este demonstrat că nu pot fi detectați prin RIPA, dar pot fi utilizate tehnici de transfectare celulară. Anticorpii anti-AChR cu afinitate scăzută se leagă doar de receptorii agrupați, așa cum se întâmplă pe membrana fibrelor musculare. Sunt în principal subclase IgG1 și, prin urmare, pot activa complementul (cum face de fapt anti-AChR

detectat de RIPA). Acești anticorpi sunt caracteristici în totalitate pentru MG și pot fi responsabili pentru 16-38% din cazuri de miastenia gravis seronegativă. Din punct de vedere clinic, sunt găsiți la pacienții miastenici ce prezintă o formă mai puțin severă iar de cele mai multe ori predomină simptome oculare. Răspunsul la tratamentele este favorabil, cu puțin recurs la timectomie la 6% dintre pacienți și o rată mare de remisie estimat la 50%.

#### *Anti-MuSK*

Este prezent la 1-5% din toți pacienții cu MG, în principal la pacienții seronegativi 30-70% și este extrem de specific pentru miastenie. De asemenea, s-a observat că tehnicile celulare au o sensibilitate mult mai mare comparativ cu metoda RIPA, folosită în mod obișnuit pentru screeningul acestor anticorpi. Anticorpii MuSK sunt în mare parte izotopi IgG4, cu o proporție mică IgG1, nu activează cascada complementului și sunt puțin eficienți în reacția încrucișată cu antigene identice datorită unui proces cunoscut sub numele de schimbul brațului Fab. În acest proces, IgG4 cu specificități diferite pot schimba lanțul greu de imunoglobulină, rezultând anticorpi asimetrici și nespecifici cu două locuri diferite de legare la antigen, care se comportă de fapt ca anticorpi monovalenți.

Provocă dezasamblarea NMJ prin reducerea densității postsinaptice de AChR.

Miastenia gravis cu anticorpi anti-Musk este dificil de tratat și diferă în multe aspect de forma comună asociată cu anticorpi anti-AChR. Modelul clinic al acestei forme se caracterizează prin predominanța simptomelor bulbare, caracterizate prin disfagie, dizartrie, slăbiciunea limbii, a mușchilor faciali, a gâtului și o frecvență ridicată a crizelor respiratorii. Simptomele oculare sunt frecvent manifestate prin ptoză palpebrală, diplopie tranzitorie și oftalmopresie simetrică ce poate apărea în stadiile timpurii ale bolii. Implicarea musculaturii membrelor este ușoară sau inconstantă.

#### *Anti-LRP4*

LRP4 este o proteină care, prin interacțiunea cu agrina, activează MuSK. Acest anticorp face parte din subclasa IgG1 care leagă complementul. Rata de pozitivitate a anticorpilor LRP4 pare a fi foarte variabilă, oscilând între 2 și 50% la pacienții cu rezultate negative pentru anticorpii anti-AChR și anti-MuSK (seronegativi dubli). MG cu anticorpi anti-LRP4 prevalează la femei (proporția bărbat:femeie este de 1:2) și media de vârstă la care se manifestă este de 40 de ani.

Acest anticorp nu este complet specific pentru miastenia gravis și poate fi găsit în diferite patologii neurologice precum în lichidul cefalorahidian al

pacienților cu scleroza laterală amiotrofică(ELA) și polimiozita. Raportări recente au identificat că rata de pozitivitate a anticorpilor anti-LRP4 la indivizii cu ELA a fost mult mai mare decât cea întâlnită la pacienții cu MG (23% vs 1-2%).

#### *Anticorpi anti-agrină*

Circa cincisprezece pacienți miastenici cu anticorpi împotriva agrinei au fost raportați până acum în literatură și, cu excepția a trei cazuri, au fost descrise în asociere cu un alt anticorp patogen cunoscut (anti-AChR, anti-MuSK sau anti-LRP4). Incidența este egală la bărbați și femei, cel mai adesea fiind prezent la adulți cu vârsta cuprinsă între 30 și 50 de ani. Clinic implică în principal forme severe, cu afectare predominant bulbară.

#### *Anticorpi anti-cortactinic*

Cortactina este un substrat al tirozin kinazei și un regulator al asamblării F-actinei, care acționează în sensul agrinului și MuSK promovând gruparea AChR-urilor. Se găsește în aproximativ 20%-24% la pacienți cu miastenie gravis seronegative. Anticorpii anti-cortactină pot fi detectați și în serul a 5%-10% dintre pacienții cu miastenie gravis cu anticorpi anti-AChR. Acești anticorpi pot perturba funcționarea normală a complexelor AChE-COLQ și pot duce la o prelungire a duratei de viață a acetilcolinei (ACh) în fanta sinaptică

#### *Anticorpi anti-ColQ*

Colagenul Q joacă un rol crucial în funcționarea joncțiunii neuromuscular prin ancorarea acetilcolinesterazei la proteina MuSK, iar anticorpii COLQ ar putea perturba concentrarea complexelor asimetrice AChE și ar putea reduce cantitățile de AChE. Mutațiile în COLQ pot sta la baza unei forme de sindrom miastenic congenital (CMS) caracterizat prin formarea defectuasă a complexului AChE-COLQ sau lipsa atasării la NMJ.

Ancorarea are loc prin două mecanisme. Primul presupune prezența a două domenii de legare a heparinei din COLQ ce interacționează

cu proteoglicanul sulfat de heparan-perlecan în matrice. Al doilea, fragmentul C-terminal al COLQ interacționează cu MuSK. Aceste interacțiuni au fost afectate de mutațiile COLQ în CMS și de anticorpii MuSK în MG, mecanismul fiind analog. Funcția defectuoasă a COLQ ar putea duce la prelungirea duratei de viață a acetilcolinei (ACh) în fanta sinaptică, la o durată crescută a curenților de placă terminală și la un flux ionic crescut, rezultând în miopatie de placă terminală și transmisie neuromusculară compromisă sau desensibilizarea receptorilor de placă terminală.

Acest anticorp este prin urmare o țintă potențială în miastenia gravis autoimună.

#### *Anticorpi anti-titin*

Sunt asociați exclusiv cu miastenia gravis cu anticorpi anti-AChR (20-40%). Rareori detectat în miastenia gravis „anti-AChR pozitiv” cu debut precoce (în 6%). Prezența anticorpilor anti-titin la pacienți având deja anticorpi anti-AChR sau anti-MuSK constituie un factor predictiv agravant. Acești pacienți prezintă de obicei forme clinice mai grave și, pentru cei care au și anticorpi anti-AChR, există un risc ridicat de timom.

#### *Miastenia gravis “dublu-seronegativă”*

Miastenia gravis dublu-seronegativă (dSNMG) include un grup eterogen de pacienți cu anticorpi împotriva diferitelor proteine ale joncțiunii neuromusculare. Anticorpii împotriva proteinei receptorului pentru lipoproteine cu densitate scăzută (LRP4) au fost descriși în subgrupuri de pacienți cu dSNMG (2%-27%). Anticorpii IgG1 cu afinitate scăzută pentru AChR legați de AChR grupați au fost găsiți la 38% și anticorpi anti-cortactina la 20% dintre pacienții cu dSNMG.

#### *Miastenia gravis „tri-seronegativă”*

În prezent, există foarte puține cohorte publicate care caracterizează pacienți seronegativi fără anticorpi anti-AChR, anti-MuSK sau anti-LRP4. Incidența crescută în rândul femeilor (raport femeie:bărbați între 2:1 și 9:1). Debutul simptomelor este variabil

Tabelul 1.

Principalele caracteristici ale pacienților miastenici conform serologiei

|                  | Anticorpi anti-AChR cu afinitate scăzută | Anti-MuSk | Anti-LRP4                              | Anti-agrin | Anti-titin | Anti-cortactin | Miastenia gravis” tri-seronegativă” |
|------------------|------------------------------------------|-----------|----------------------------------------|------------|------------|----------------|-------------------------------------|
| Incidența        | 5%                                       | 5%        | 5%                                     | 4%         | 40%        | 15%            | 10%                                 |
| Prevalența       | F>B                                      | F>B       | F>B                                    | F>B        | F>B        | F>B            | F>B                                 |
| Patologie timică | Hiperplazie timică                       | -         | Hiperplazie timică la 30% din pacienți | -          | Timom      | -              | Rar hiperplazie timică              |
| Specificitate    | +                                        | +         | -                                      | -          | -          | -              | -                                   |

cu predominanța formelor tardive. În ceea ce privește severitatea bolii, formele ușoare (MGFA I sau II) sunt cele mai frecvente.

### Concluzie.

Analiza detaliată a subtipurilor miasteniei gravis seronegative (MGSN) evidențiază complexitatea acestei afecțiuni autoimune, care nu implică prezența anticorpilor clasici de acetilcolină, poate include forme seropozitive pentru anticorpi anti-MuSK sau anti-LRP4, de asemenea anticorpi ca anti-AchR cu afinitate scăzută, anti-agrină, anti-cortactină, anti-Colagenul Q. În cazul prezenței concomitent a câtorva anticorpi i-a denumirea de MG dublu-seronegativă sau MG triplu-seronegativă.

Heterogenitatea clinică a MGSN reprezintă o provocare semnificativă pentru diagnosticul și managementul acestei afecțiuni. Este esențial să se utilizeze o combinație de teste serologice avansate, evaluări clinice detaliate și tratamente personalizate pentru a gestiona eficient această formă de MG. Studiile continue și cercetările sunt necesare pentru a înțelege mai bine variabilitatea clinică și pentru a dezvolta strategii terapeutice mai eficiente.

### Bibliografie.

1. Cortés-Vicente, Elena, et al. "Clinical Characteristics of Patients with Double-Seronegative Myasthenia Gravis and Antibodies to Cortactin." *JAMA Neurology*, vol. 73, no. 9, 1 Sept. 2016, pp. 1099–1104.
2. Gilhus, Nils E. "Myasthenia Gravis." *New England Journal of Medicine*, vol. 375.
3. Katarzyna Marta Zoltowska, et al. "Collagen Q – a Potential Target for Autoantibodies in Myasthenia Gravis." *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 348, no. 1-2, 1 Jan. 2015, pp. 241–244.
4. Oana Catar, et al. "Myasthénie Auto-Immune Séronégative." *M S-Medecine Sciences*, vol. 33, 1 Nov. 2017, pp. 34–38.
5. Pevzner, Alexandra, et al. "Anti-LRP4 Autoantibodies in AChR- and MuSK-Antibody-Negative Myasthenia Gravis." *Journal of Neurology*, vol. 259.
6. Rodrigues, Paula Raquel do Vale Pascoal, et al. "Triple-Seronegative Myasthenia Gravis: Clinical and Epidemiological Characteristics." *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, vol. 82.
7. Stergiou, C., et al. "Titin Antibodies in "Seronegative" Myasthenia Gravis — a New Role for an Old Antigen." *Journal of Neuroimmunology*, vol. 292, Mar. 2016, pp. 108–115.
8. Vinciguerra, Claudia, et al. "Diagnosis and Management of Seronegative Myasthenia Gravis: Lights and Shadows." *Brain Sciences*, vol. 13, no. 9, 5 Sept. 2023, p. 1286.
9. Westerberg, Elisabet. *Environmental Factors of Importance in Myasthenia Gravis Emphasis on Physical Activity*. 27 Apr. 2018.
10. Zhang, Bin, et al. "Autoantibodies to Agrin in Myasthenia Gravis Patients." *PLoS ONE*, vol. 9, no. 3, 14 Mar. 2014, p. e91816.
11. Zhao, Guang, et al. "Clinical Application of Clustered-AChR for the Detection of SNMG." *Scientific Reports*, vol. 5.