

# Autoanticorpos na miastenia grave adquirida autoimune

Luciano Talma Ferreira, Elza Dias-Tosta

DOI - 10.14242/2236-5117.2015v52n2a04

## RESUMO

A miastenia grave é uma doença autoimune, mediada por anticorpos, que afeta a membrana pós-sináptica da junção neuromuscular. Embora apenas os autoanticorpos antirreceptores de acetilcolina e anticorpos antiquinase músculo-específica tenham sido demonstrados como patogênicos, vários outros anticorpos que reconhecem autoantígenos podem também ser encontrados em pacientes com miastenia grave. No entanto, a contribuição destes para a fisiopatogenia e gravidade da doença ainda é pouco conhecida. Os autores revisaram relatos sobre autoanticorpos em pacientes com miastenia grave e discutem o papel deles na patogenia dessa enfermidade autoimune.

Descritores. Miastenia grave; autoanticorpos; autoantígenos; autoimunidade.

## ABSTRACT

### Auto-antibodies in acquired autoimmune myasthenia gravis

Myasthenia gravis is an antibody-mediated autoimmune disorder affecting the postsynaptic membrane of the neuromuscular junction. Although only the anti-acetylcholine receptor and anti-muscle specific kinase auto-antibodies have been demonstrated to be pathogenic, several other antibodies recognizing self-antigens can also be found in patients with myasthenia gravis. However, their contribution to the physiopathogenesis and severity of the disease is still poorly understood. Here, the authors review the reported auto-antibodies in myasthenia gravis patients and discuss their role in the pathogenesis of this autoimmune disease.

Descriptors. Myasthenia gravis; autoantibodies; autoantigens; autoimmunity.

Luciano Talma Ferreira – Médico neurologista.

Elza Dias Tosta – MD, PhD. Médica neurologista; membro emérito da Academia Brasileira de Neurologia.



Correspondência: Elza Dias Tosta.



Hospital Daher Lago Sul.

Unidade de Neurologia do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Brasil.

Internet: elzadias\_tosta@hotmail.com

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses.

## INTRODUÇÃO

A miastenia grave (MG) é o distúrbio primário da transmissão neuromuscular mais comum. Uma anormalidade imunitária adquirida é a causa habitual, mas raros casos resultam de anomalias genéticas na junção neuromuscular (JNM).<sup>1</sup>

Os distúrbios miastênicos têm características específicas em comum, ou seja, fraqueza muscular, fadigabilidade e flutuação dos sinais e sintomas e anormalidades neurofisiológicas semelhantes. Seu fenótipo clínico e sua resposta à terapia sintomática são dependentes: (a) do local do defeito, ou seja, pré-sináptico, sináptico e pós-sináptico; (b) da proteína da junção neuromuscular específica envolvida e (c) do efeito funcional do defeito, por exemplo, deficiência ou mudança cinética da função.<sup>2</sup>

A prevalência atual, nos Estados Unidos, da miastenia em estudo é estimada em 20 por 100.000 habitantes - de 53.000 a 60.000 casos. A prevalência real é provavelmente maior, pois a afecção é frequentemente não diagnosticada.<sup>1</sup> Sua incidência varia de 1,7 a 21 por milhão de habitantes por ano.<sup>3</sup>

Os números variam de acordo com o país e a época do estudo. Trabalhos mais recentes mostram aumento de incidência na idade mais avançada e aumento da prevalência em geral. A última pode dever-se a estratégias de diagnóstico e tratamento melhoradas, bem como à expansão da expectativa de vida da população.<sup>3</sup>

A miastenia grave está associada à elevação da taxa de incidência de outros autoanticorpos além do antirreceptor de acetilcolina. Os autores revisaram relatos sobre os autoanticorpos doença-específicos e não-doença-específicos que têm sido estudados em pacientes com miastenia grave, posto o objetivo de entender o papel deles na fisiopatogenia dessa doença autoimune e possíveis comorbidades (Tabela 1). Para isso, faz-se necessária uma breve revisão das estruturas da junção neuromuscular, particularmente dos receptores de acetilcolina (Figura 1).

## Anticorpos antirreceptores de acetilcolina

Os receptores de acetilcolina (RACs) podem ser compreendidos em muscarínicos (RACm) e nicotínicos (RACn). Os nicotínicos são canais iônicos de resposta rápida abertos por acetilcolina. Eles podem ser subdivididos em tipo “muscular”, com subunidades  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , e  $\epsilon$ , e tipo “neuronal”, constituído de subunidades  $\alpha 2$  a  $\alpha 10$  e  $\beta 2$  a  $\beta 4$ . O receptor de acetilcolina, com suas cinco subunidades, ou seja, duas subunidades  $\alpha$  e uma subunidade  $\beta$ , e unidades  $\gamma$  e  $\delta$ , foi isolado pela primeira vez no órgão elétrico do *Torpedus sp.* O receptor de acetilcolina muscular esquelético do adulto tem a subunidade  $\gamma$  substituída por uma subunidade  $\epsilon$ , formando assim o canal pentamérico ( $\alpha$ ,  $\epsilon$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\delta$ ), diferente do receptor acetilcolínico do músculo do feto, em que predomina o tipo  $\gamma$ . As subunidades  $\alpha$  contêm os locais de ligação da acetilcolina na interface com as subunidades adjacentes ( $\epsilon$  e  $\delta$ ). Os anticorpos antirreceptores da acetilcolina pertencem às subclasses 1 e 3 de imunoglobulina G (IgG), as quais ativam o sistema complemento e se ligam, em sua maior parte, à região imunogênica principal, que está localizada na parte extracelular da subunidade  $\alpha$ .<sup>4</sup>

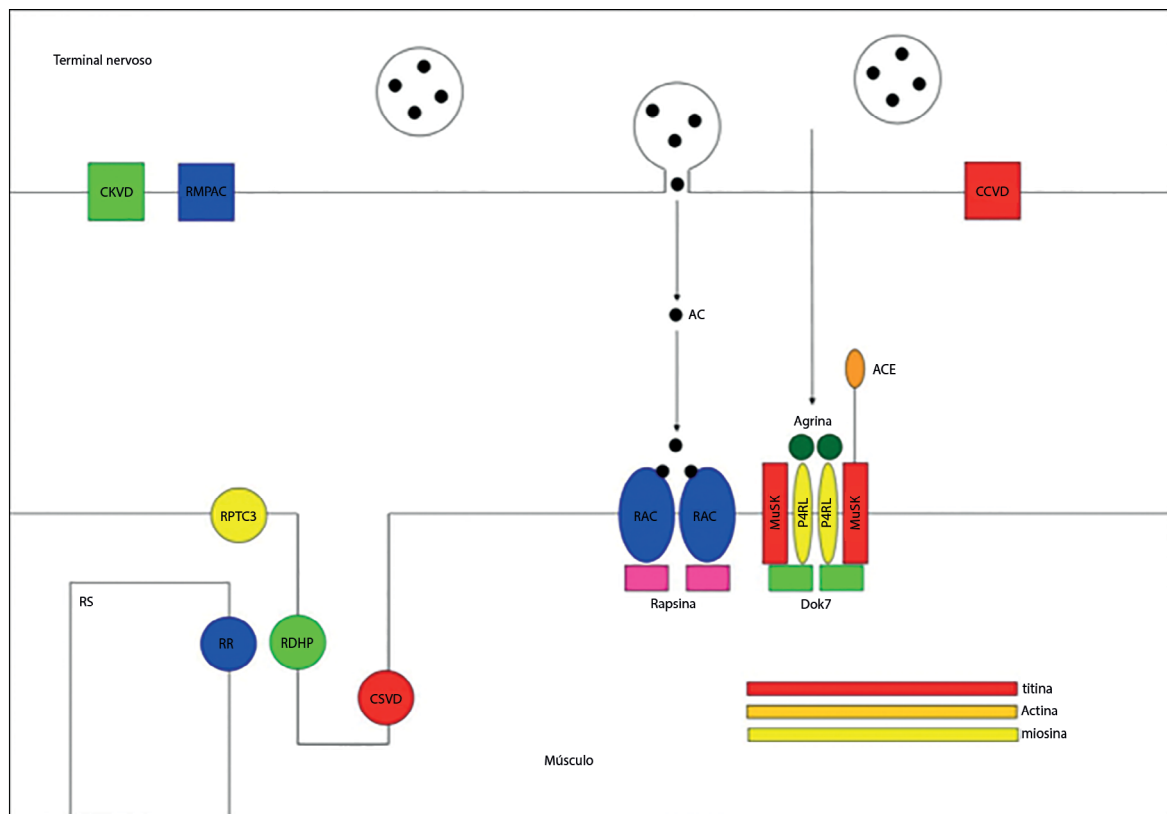
Os anticorpos antirreceptores da acetilcolina podem ser de três tipos: ligador, bloqueador e modulador. O ligador é o mais comum dos três e se liga ao receptor da acetilcolina. O anticorpo bloqueador impede a ligação da acetilcolina ao receptor acetilcolínico ou desloca a acetilcolina do complexo acetilcolina-receptor acetilcolínico. Já o anticorpo modulador acelera a taxa de internalização e degradação do receptor de acetilcolina.<sup>4</sup>

Três abordagens foram cruciais para demonstrar a natureza patogênica dos anticorpos antirreceptores acetilcolínicos em seres humanos: (1) a injeção de imunoglobulina G de pacientes com miastenia grave em ratos produz fraqueza e redução do número de receptores na junção neuromuscular – semelhante ao encontrado na miastenia grave;<sup>5</sup> (2) a plasmáfereze, que remove os anticorpos e outros fatores solúveis circulantes, produz melhora clínica

**Tabela 1.** Principais autoantígenos nos pacientes com miastenia grave

Autoantígenos	Prevalências na miastenia grave	Ocorrência em outras doenças	Isótipo de IgG principal	Relacionado a gravidade da miastenia grave	Função da proteína	Localização celular
RACH	~85%	-	IgG1, IgG3	-	Canal de AC, despolarização	Proteína da membrana
MuSK	4%-70% (MGSN)	-	IgG4	+	Organização da junção neuromuscular	Proteína da membrana
LRP4	2%-46% (MGDSN)		IgG1		Organização da junção neuromuscular	Proteína da membrana
Titina	50%-90% (MG de início tardio, não timomatoso e timomatoso)	Timoma	IgG1, IgG4	+	Contração muscular	Proteína intracelular
RRi	30%-75% (MG de início tardio, não-timomatoso e timomatoso)	Timoma, miosite	IgG1, IgG3	+	Canal de Ca <sub>v</sub> +, acoplamento a proteína extracelular	Proteína intracelular (proteína da membrana)

MG = miastenia grave; MGSN = miastenia grave seronegativa; MGDSN = miastenia grave duplamente seronegativa. Anticorpos antirreceptores de acetilcolina estão presentes em 80% a 90% dos pacientes com miastenia grave. Portanto, 10% a 20% dos pacientes com a doença não apresentam níveis detectáveis desses anticorpos (miastenia grave seronegativa). Dentre eles, até 70% dispõem de anticorpos antiquinase músculo-específica. Dentre os indivíduos miastênicos sem anticorpos antirreceptores acetilcolínicos e anticorpos antiquinase detectáveis (miastenia grave duplamente seronegativa), até 46% têm anticorpos antiproteína 4 relacionada com o receptor da lipoproteína de baixa densidade, e cerca de 60% trazem anticorpos antirreceptores de acetilcolina de baixa afinidade.



**Figura 1.** Estruturas da junção neuromuscular. CKVD: canal de potássio ligado à voltagem; CCa VD: canal de cálcio ligado à voltagem; AC : acetilcolina; ACE : acetilcolinesterase; RAC: receptor de acetilcolina; MuSK: tirosinaquinase específica do músculo; P4RL: proteína 4 ligada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade.

significativa e, para determinado paciente com a miastenia, o benefício clínico da plasmáfereze correlaciona-se inversamente com os teores dos anticorpos antirreceptores de acetilcolina;<sup>6,7</sup> (3) tanto IgG como o complemento estão presentes na junção neuromuscular de pessoas com a doença e eles são detectados como imunocomplexos nos receptores acetilcolínicos remanescentes em estudos de ultraestrutura.<sup>8,9</sup>

### **Anticorpos antiquinase específica de músculo**

Durante a gênese da junção neuromuscular, o complexo MuSK (do inglês *muscle-specific kinase*) intermedeia a agregação dos receptores da acetilcolina. Um proteoglicano derivado do nervo chamado agrina se liga à proteína 4 relacionada a lipoproteína (LRP4), levando à ativação da quinase músculo-específica. Essa quinase ativada interage com a proteína adaptadora citoplasmática Dok7, que recruta proteínas de ligação do receptor da acetilcolina, incluindo-se a rapsina, para promover a aglomeração daqueles receptores. A quinase músculo-específica é também expressa na junção neuromuscular madura e é provavelmente importante para sua manutenção. Os anticorpos antiquinase muscular específica ligam-se especificamente à metade N-terminal do domínio extracelular da quinase em referência e afetam a aglomeração dos receptores acetilcolínicos induzida por agrina *in vitro*.<sup>10</sup> Ratos e coelhos imunizados com domínios da proteína MuSK mostram menor aglomeração dos receptores da acetilcolina na junção neuromuscular e desenvolvem sinais e sintomas de miastenia.<sup>11-13</sup> A transferência passiva de anticorpos antiquinase humanos influencia a atividade da quinase músculo-específica nas placas terminais em ratos, o que afeta o funcionamento dos receptores em tela, sem reduzir os teores da quinase.<sup>14</sup> Dimerização, endocitose e autofosforilação desta quinase são necessárias para sua função fisiológica e é, portanto, possível que a ligação dos anticorpos antiquinase músculo-específica bloqueie esses processos.<sup>15</sup>

Em uma série de pacientes caucasianos com miastenia grave sem anticorpos antirreceptores

de acetilcolina, foram encontrados anticorpos antiquinase músculo-específica em 40% a 70%.<sup>10,16,17</sup> Em outra série de pacientes miastênicos com anticorpos antirreceptores de acetilcolina, foram encontrados anticorpos antiquinase em 10,5% deles.<sup>18</sup> Estes anticorpos pertencem, predominantemente, à subclasse IgG4 e, portanto, não ativam o sistema complemento. O título do anticorpo antiquinase e a gravidade da doença são significativamente correlacionados.<sup>19-21</sup>

Trabalhos sugerem que pacientes miastênicos com antiquinase não se beneficiam da timentomia,<sup>20</sup> uma vez que os timos nesses pacientes, quando removidos, mostram-se atrofiados, como é normal para a idade, sem centros germinativos ou infiltrados de linfócitos.<sup>22-24</sup>

### **Anticorpos na miastenia grave duplamente seronegativa**

Miastenia grave seronegativa (MGSN) refere-se a pacientes com essa doença e com testes usuais negativos para detecção de anticorpos antirreceptores de acetilcolina. Já a miastenia grave duplamente seronegativa (MGdSN) refere-se a enfermos afetados sem anticorpos antirreceptores de acetilcolina e antiquinase músculo-específica detectáveis, o que pode ser explicado por algumas hipóteses (Tabela 1), ou seja, os anticorpos mencionados podem todos permanecer ligados a seus antígenos na junção neuromuscular sem haver níveis detectáveis de anticorpos em circulação no sangue;<sup>25</sup> pode haver anticorpos antirreceptores de acetilcolina de baixa afinidade não detectáveis pelos testes usuais<sup>26,27</sup> e existência de anticorpos contra outros antígenos diferentes daqueles contra receptores acetilcolínicos e da quinase músculo-específica, como a proteína 4 relacionada à lipoproteína (LRP4)<sup>28-30</sup> e a cortactina.<sup>31</sup>

### **Anticorpos antirreceptores de acetilcolina de baixa afinidade**

Os anticorpos antirreceptores de acetilcolina de baixa afinidade foram pesquisados de acordo com um ensaio de imunofluorescência baseado em células especializadas e positivos em cerca de 60%

dos pacientes considerados com miastenia grave duplamente seronegativa nos testes padrões. Esses anticorpos ligam-se a elevadas densidades de receptores de acetilcolina, como encontrado na junção neuromuscular. Pertencem à subclasse IgG1 e, portanto, ativam o sistema complemento. Além disso, podem transferir passivamente a doença em camundongos.<sup>26,27</sup>

#### **Anticorpos anti-LRP4**

Anticorpos antiproteína 4 relacionada com o receptor da lipoproteína de baixa densidade (anti-LRP4) são principalmente da subclasse IgG1 e, portanto, capazes de ativar o complemento. Inibem a ligação da proteína 4 relacionada com o receptor da lipoproteína de baixa densidade (LRP4) com a agrina neural, o que dificulta a aglomeração dos receptores acetilcolínicos induzida pela agrina *in vitro*. Essas características sugerem o envolvimento desses anticorpos na patogênese da miastenia grave duplamente seronegativa.<sup>28-30</sup>

Esses anticorpos foram encontrados em 2% a 46% dos pacientes com esse tipo de miastenia. Higuchi et al.<sup>28</sup> relataram que 2% (seis de 272) dos pacientes japoneses com esse tipo miastênico têm anticorpos contra a proteína 4 em referência.<sup>8</sup> Pevzner et al.<sup>29</sup> verificaram que 46% (seis de treze) dos indivíduos com essa miastenia foram positivos para anticorpos anti-LRP4. Zhang et al.<sup>30</sup> verificaram que os anticorpos anti-LRP4 foram detectados em 9% (11 de 120) dos pacientes com a doença duplamente seronegativa. Se levarmos em consideração apenas os estudos com grandes amostras, a variação do percentual de positividade dos anticorpos antiproteína 4 relacionada com o receptor da lipoproteína de baixa densidade será de 2% a 9%.<sup>29,30</sup>

#### **Anticorpos anticortactina**

Cortactina, uma proteína que atua na via agrina/LRP4/MuSK, foi descrita como possível antígeno em 28 pacientes em soro de 250 casos diagnosticados como miastenia grave. Destes 250 casos, 201 (80,4%) foram positivos para receptores de acetilcolina e 11 (4,4%) para quinase

músculo-específica e 38 duplamente seronegativos (15,2%). Nessa amostra de 250 casos, houve 28 seropositivos para cortactina, e 19 também o foram para receptores de acetilcolina (9,5% de 201) e nove casos positivos para cortactina entre os 38 duplamente seronegativos (23,7%). Nenhum caso entre os 11 com anticorpos antiquinase e nenhum entre os 29 controles. Observou-se que, na correlação clínica, os pacientes com miastenia duplamente seronegativa, porém positiva para cortactina, tinham quadro miastênico generalizado leve ou ocular puro. Com isso, sugere-se incluir mais esse teste para diagnosticar principalmente a forma ocular da doença.<sup>31</sup>

#### **Anticorpos antirreceptor de células T (RCT) ou anticorpos anti-v-beta 5.1**

Os linfócitos T também são importantes na miastenia grave. Apesar de não serem encontrados em amostras patológicas, isto sugere que eles não agem como células efectoras, podem se ligar aos receptores de acetilcolina. Os anticorpos antirreceptor de células T podem desempenhar um papel importante na regulação imunitária da miastenia. Foi observado aumento global do título de anticorpos antirreceptor de célula T em pacientes miastênicos versus controles, além de correlação inversa entre a gravidade da enfermidade e o título desses anticorpos. Títulos elevados de anticorpos antirreceptor de célula T estavam presentes em 92% dos pacientes com doença leve e em 11% dos pacientes com doença moderada ou grave. Essa constatação sugere a possibilidade de haver medidas que possam aumentar os anticorpos contra os receptores de células T, potencialmente patogênicas, e possam ter um papel benéfico na miastenia grave.<sup>32</sup>

#### **Anticorpos antimúsculo estriado**

Os anticorpos antimúsculo estriado compreendem aqueles dirigidos contra titina, receptor de rianodina (RRi), proteínas relacionadas ao receptor de rianodina e outras proteínas miofibrilares. Muitas dessas proteínas estão localizadas intracelularmente e, por conseguinte, não são diretamente acessíveis aos autoanticorpos. Embora

alguns deles sejam relacionados à gravidade da miastenia em referência, é improvável que eles danifiquem diretamente a junção neuromuscular. A pesquisa de anticorpos antimúsculo estriado é, no entanto, uma ferramenta diagnóstica que pode sugerir o tipo de afecção tímica.<sup>33</sup>

### ***Anticorpos contra titina***

A titina é uma proteína localizada intracelularmente no sarcômero do músculo esquelético. Os anticorpos contra titina pertencem sobretudo à subclasse IgG1 e, portanto, podem ativar o complemento. Estão presentes, principalmente, em pacientes com miastenia grave de início tardio, timomatososa (70% a 90%) e, em menor proporção, não timomatososa (50%).<sup>34</sup>

A expressão de titina no timoma pode sugerir que a autossensibilização primária contra antígenos-titina ocorra dentro do timoma.<sup>35</sup> No entanto, o timo hiperplásico também contém titina,<sup>36</sup> mas os pacientes com miastenia grave de início precoce e hiperplasia do timo não desenvolvem anticorpos contra titina. Dessa forma, as anormalidades do timo não são a única explicação para a produção de anticorpos antititina em pacientes com a miastenia grave.

A presença de anticorpos antititina está associada com a gravidade dos sinais e sintomas miastênicos nos diferentes subgrupos da doença<sup>34</sup> e com o menor benefício da timectomia nos casos com miastenia grave de início tardio.<sup>35</sup>

### ***Anticorpos antirreceptor de rianodina (RRi)***

Anticorpos anti-RRi-1 (músculo esquelético) são detectados, principalmente, em pacientes com miastenia grave de início tardio, timomatososa (50% a 75%) e, em menor proporção, não timomatososa (30% a 40%).<sup>34</sup> Sua presença está associada com a gravidade dos sinais e sintomas miastênicos nos diferentes subgrupos da doença<sup>34</sup> e com o menor benefício da timectomia nos pacientes com a miastenia de início tardio.<sup>35</sup>

A reatividade imunitária contra o receptor de rianodina em pacientes miastênicos é possivelmente causada por distúrbio tímico. Epítomos do RRi-1 e moléculas coestimulatórias foram encontrados no tecido de timoma, sugerindo que autoimunização é desencadeada ativamente no interior do timo patológico.<sup>35</sup> A presença de anticorpos antirreceptor de rianodina em indivíduos com a miastenia de início tardio não timomatososa ainda não tem explicação. Os anticorpos pertencem principalmente aos isotipos IgG1 e IgG3 e, portanto, podem ativar o complemento.

Parece improvável que os anticorpos antirreceptor de rianodina (e ou os anticorpos contra titina) possam desempenhar um papel na fisiopatologia da miastenia grave, pois os anticorpos antirreceptor de rianodina-1 não têm acesso direto ao receptor de rianodina localizado intracelularmente. No entanto, um dano primário aos túbulos-T subsinápticos, iniciado por anticorpos antirreceptores de acetilcolina e reações do complemento, poderia facilitar o acesso de autoanticorpos às moléculas do receptor de rianodina-1.<sup>25</sup>

### ***Anticorpos antiproteínas relacionadas ao receptor de rianodina-1(RRi-1)***

Anticorpos anti-RDHP (receptor di-hidropiridínico) e os anticorpos anti-RPTC3 (receptor de potencial clássico tipo 3) são encontrados em cerca de 40% dos pacientes com miastenia grave. Os anticorpos antirreceptores di-hidropiridínicos só são detectáveis em pessoas com a miastenia grave timomatososa, e os anticorpos antirreceptor de potencial clássico tipo 3 também ocorrem em pacientes com hiperplasia tímica. Ambos estão associados com sinais e sintomas miastênicos mais graves.<sup>37,38</sup>

### ***Anticorpos contra outras proteínas miofibrilares***

No soro de pacientes miastênicos, há anticorpos contra várias outras proteínas miofibrilares,



como miosina, tropomiosina, actomiosina, actina,  $\alpha$ -actinina, filamina, troponina e vinculina, e o teor destes foi significativamente diferente quando comparado ao de controles saudáveis. No entanto, têm sido relatados resultados contraditórios sobre a correlação entre a presença de anticorpos antiproteínas miofibrilares e a gravidade da miastenia grave ou a doença tímica.<sup>39-43</sup>

### ***Anticorpos contra outras proteínas da junção neuromuscular***

#### ***Anticorpos antirrapsina***

A rapsina é uma proteína intracelular associada à membrana pós-sináptica, que é ligada aos receptores de acetilcolina em proporção de aproximadamente 1:1, sendo necessária para aglomerar os receptores acetilcolínicos em alta densidade nas dobras pós-sinápticas da junção neuromuscular.<sup>44</sup> Anticorpos antirrapsina foram detectados em quase 15% dos pacientes miastênicos, mas não em controles saudáveis.<sup>45</sup> Todavia, pacientes com outras doenças autoimunitárias, como o lúpus ou a miopatia crônica associada à procainamida, também têm anticorpos antirrapsina, resultado que diminui sua especificidade ligada à miastenia grave.<sup>46</sup>

#### ***Anticorpos antiacetilcolinesterase (ACE)***

A enzima acetilcolinesterase catalisa a quebra da acetilcolina na fenda sináptica e impede, assim, a despolarização persistente e consequente dessensibilização dos receptores acetilcolínicos. Os anticorpos antiacetilcolinesterase foram relatados em 5% a 36% dos indivíduos afetados com miastenia grave. A função potencial desses anticorpos na fisiopatologia dessa miastenia é contraditória, uma vez que também estão presentes em controles saudáveis e pacientes com outras doenças autoimunitárias.<sup>47</sup>

#### ***Anticorpos contra proteínas da membrana pré-sináptica***

Autoanticorpos também são reativos contra proteínas da membrana pré-sináptica, tais como

os receptores da membrana pré-sináptica de acetilcolina (RMPACh) e os canais de potássio voltagem-dependentes (CKVD).

Anticorpos anti-RMPAC são encontrados em cerca de 50% dos pacientes com miastenia grave. Baixos teores desses anticorpos também são detectados em 6% dos pacientes com outras neuropatias, mas não em indivíduos saudáveis. Os anticorpos contra receptores da membrana pré-sináptica de acetilcolina reagem de forma cruzada com os anticorpos antirreceptores de acetilcolina, e ambas as concentrações de anticorpos estão fortemente correlacionadas uma com a outra, mas não com a gravidade da doença.<sup>48,49</sup>

Anticorpos anti-Kv1.4 direcionados contra as subunidades  $\alpha$  (Kv1.4, do inglês *potassium voltage-gated channel subfamily A member 4*) dos canais de potássio voltagem-dependentes foram encontrados em 18% de uma população japonesa com miastenia grave. Esses pacientes japoneses com anticorpo anti-Kv1.4 sofriam de miastenia grave avançada, com manifestações bulbares, crises miastênicas, timoma, miocardite e tempo do segmento QT prolongado no eletrocardiograma.<sup>50</sup>

Amostras de soro de 129 pacientes caucasianos com miastenia grave com manifestações principalmente oculares foram testados quanto à presença de anticorpos anti-Kv1.4. Houve 22 (17%) pacientes com anticorpo anti-Kv1.4, na maioria, mulheres com a miastenia de início tardio, mas todos eles com a forma miastênica leve.<sup>50</sup>

Apesar da ocorrência semelhante de anticorpo anti-Kv1.4 em ambas as populações, este se relaciona à miastenia de mais gravidade entre os japoneses e de menos gravidade entre os caucasianos.<sup>50</sup>

#### ***Anticorpos associados com outras doenças autoimunes***

##### ***Anticorpos antitireoide***

Autoanticorpos contra a glândula tireoide caracterizam doenças autoimunitárias tais como tiroidite de Hashimoto e doença de Graves. As

doenças da tireoide são significativamente mais prevalentes em pacientes com miastenia grave.<sup>51</sup> Anticorpos antitireoidianos podem ser detectados em 30% a 40% dos pacientes com miastenia grave. Ocorrem com mais frequência na miastenia puramente ocular em comparação à generalizada.<sup>52</sup> Os anticorpos antitireoide se ligam à tireoglobulina, à tireoide-peroxidase e ao receptor do hormônio estimulador da tireoide.

### ***Anticorpos antinucleares***

Autoanticorpos dirigidos contra antígenos nucleares ocorrem com alta prevalência no lúpus eritematoso sistêmico (LES). Estes anticorpos foram também descritos em número variável de pacientes miastênicos, que oscilou de 6% a 60%.<sup>53-55</sup> A presença de anticorpos antinucleares em pacientes com a miastenia em tela pode ser explicada por: (1) elevada presença de comorbidades com miastenia e lúpus eritematoso sistêmico;<sup>56</sup> (2) anticorpos antinucleares reagem de forma cruzada com anticorpos antifosfolípidos, e estes ocorrem frequentemente no lúpus e em pacientes com miastenia grave;<sup>57</sup> (3) a produção de anticorpos antinucleares pode ser desencadeada pelo timoma.<sup>58</sup>

### ***Anticorpos antifosfolípidos***

Os anticorpos contra os fosfolípidos estão associados tanto com o lúpus quanto com a síndrome antifosfolípide. Os anticorpos anticardiolipina pertencem a uma grande família de anticorpos antifosfolípidos e antimitocondriais. São encontrados em 20% a 40% dos pacientes com miastenia.<sup>57-59</sup> Os anticorpos anticardiolipina não estão correlacionados com a gravidade da miastenia ou com as concentrações de anticorpos antirreceptores de acetilcolina,<sup>59</sup> mas foram associados com timoma e hiperplasia tímica.<sup>60</sup>

### ***Anticorpos antiaquaporina 4 (AQP4)***

Há pelo menos 37 casos de neuromielite óptica com anticorpo antiaquaporina-4 em combinação

com miastenia grave na literatura.<sup>61</sup> Em um estudo com 177 pacientes com diagnóstico confirmado de neuromielite óptica, 11% desses indivíduos tiveram testes positivos indicadores de anticorpos antirreceptores de acetilcolina.<sup>62</sup> Por outro lado, em um grupo de 164 pacientes miastênicos, 24 apresentaram sinais de envolvimento do sistema nervoso central. Quinze deles tinham características semelhantes às observadas na neuromielite óptica, e sete desses últimos tiveram positividade quanto ao anticorpo antiaquaporina-4.<sup>63</sup>

A explicação da associação da neuromielite óptica com a miastenia grave ainda não está definida. Alterações ocorrem na membrana pós-sináptica em pacientes com miastenia como resultado da ação de anticorpos antirreceptores de acetilcolina. É possível que essas alterações e o meio inflamatório resultante predisponham o organismo ao desenvolvimento de anticorpos antiaquaporina-4,<sup>61</sup> uma vez que a aquaporina-4 é expressa na junção neuromuscular.<sup>64</sup>

A aquaporina-4 também se expressa no timo, e a timectomia tem sido implicada na patogênese da neuromielite óptica em pacientes com miastenia grave. O aumento do risco de ocorrer doença autoimunitária após timectomia foi observado em alguns estudos.<sup>65,66</sup> Nos anos após timectomia, 43% dos pacientes desenvolvem positividade de anticorpos antinucleares, 12,5% tem doença autoimunitária adicional e mais de 60% tem pelo menos uma expansão dentro do repertório das células T CD8 e CD4.<sup>65</sup> O timo tem mostrado ter um papel na autotolerância, e o desenvolvimento da neuromielite óptica após timectomia pode representar uma quebra da autotolerância.<sup>67</sup> No entanto, a timectomia não é requisito para o desenvolvimento da neuromielite óptica em casos de miastenia grave.

Timoma e câncer tímico também foram relatados no contexto da neuromielite óptica<sup>68,69</sup> e é possível que esta possa se desenvolver como resposta paraneoplásica em alguns pacientes.<sup>64</sup>



## Outros autoanticorpos

### **Anticorpos contra outros receptores de acetilcolina**

O receptor de acetilcolina muscarínico pré-sináptico tipo M1 (RACHm M1) é expresso na membrana pré-sináptica da junção neuromuscular, em que pode modular a transmissão neuromuscular. Anticorpos anti-RACHm M1 estão presentes em pacientes com síndrome miastênica de Eaton-Lambert (SMEL), mas também podem ser detectados em quase 30% dos pacientes com miastenia grave.<sup>70</sup>

Os receptores de acetilcolina neuronais também podem ser alvo de autoanticorpos, embora raramente em pacientes com miastenia grave. Anticorpos contra a subunidade  $\alpha 7$  do receptor de acetilcolina nicotínico e neuronal são encontrados em apenas 8% de pacientes com a miastenia, e anticorpos contra a subunidade  $\alpha 3$  são detectáveis em menos de 5% dos pacientes miastênicos.<sup>71,72</sup> A presença de anticorpos antirreceptores de acetilcolina neuronal pode ser explicada por: (1) as homologias estruturais e funcionais entre os subtipos muscular e neuronal de receptores de acetilcolina<sup>73</sup> aumentam a possibilidade de que alguns anticorpos antirreceptores musculares de acetilcolina reajam de forma cruzada com os receptores de acetilcolina neuronais; (2) um timoma pode ser a causa da produção dos anticorpos, uma vez que é conhecido por conter transcrições para subunidades dos receptores de acetilcolina neuronais;<sup>74</sup> (3) é possível que os próprios antígenos neuronais originalmente desencadeiem a resposta autoimune.<sup>25</sup>

### **Anticorpos contra receptores $\beta$ -adrenérgicos**

Anticorpos contra receptores  $\beta$ -adrenérgicos ( $\beta 1$  e  $\beta 2$ ) existem em cerca de 20% a 30% dos pacientes com miastenia grave, mas não em controles saudáveis,<sup>75,76</sup> e células imunitárias (linfócitos T e B) reativas aos receptores  $\beta$ -adrenérgicos estão presentes em quase todos os enfermos com a miastenia.<sup>77</sup> Esses autoanticorpos também foram encontrados em mais de 30% de assistidos com cardiomiopatia dilatada idiopática.<sup>78</sup> A

prevalência de doença cardíaca clínica não difere entre pacientes com miastenia grave e anticorpos antirreceptor  $\beta$ -adrenérgico e pacientes miastênicos sem anticorpos antirreceptor  $\beta$ -adrenérgico. No entanto, os afetados de miastenia grave com doença cardíaca têm concentrações mais elevadas de anticorpos antirreceptor  $\beta$ -adrenérgico do que os pacientes com a doença e sem cardiopatias.<sup>76</sup>

### **Anticorpos contra citocinas**

Em pacientes com miastenia grave, foi descrito aumento do número de anticorpos contra várias citocinas, tais como fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos, interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ), interferon-ômega e interleucina 12 (IL-12). Além disso, alguns dos anticorpos têm efeito neutralizante sobre a respectiva citocina *in vitro*. Os anticorpos anticitocinas não são específicos da miastenia grave, e não existe correlação entre os teores de anticorpos anticitocinas e a gravidade clínica ou o título de anticorpo antirreceptores de acetilcolina.<sup>79</sup>

Os anticorpos anticitocina estão intimamente relacionados com o timoma, uma vez que títulos elevados do anticorpo anti-IFN- $\alpha$  são encontrados em mais de 70% dos pacientes com miastenia grave timomatosa e do anticorpo anti-IL12 em cerca de 50%. Também ocorrem em cerca de 30% dos casos de timoma sem miastenia. Além do mais, seus níveis aumentam quando o timoma recorre e células do timoma produzem espontaneamente anticorpos anticitocinas *in vitro*. Isso pode até sugerir autoimunização direta no timoma contra as citocinas. No entanto, não pode explicar o aumento dos níveis de anticorpos anticitocina, detectados em pacientes com miastenia grave de início tardio sem timoma ou pacientes com infecções crônicas.<sup>80</sup>

### **Anticorpos contra proteínas do choque térmico (PCT)**

Na miastenia grave, anticorpos antiproteínas do choque térmico estão presentes em até 80% dos pacientes.<sup>81,82</sup> Redução dos títulos desses anticorpos e melhora clínica foram observadas em um grupo

de pacientes com miastenia responsiva a terapia, Assim, a mensuração desses anticorpos no soro de paciente com a doença poderia refletir a eficácia do tratamento e prever o prognóstico.<sup>82</sup>

No entanto, esses anticorpos não são específicos para a miastenia grave, porque eles também têm sido relatados em várias outras doenças autoimunes, tais como lúpus,<sup>83</sup> esclerose múltipla<sup>84</sup> artrite reumatoide,<sup>85</sup> e mesmo em cerca de 5% dos controles saudáveis.<sup>81,85</sup>

### **Comentários finais**

O uso diagnóstico de anticorpos depende da sensibilidade e especificidade dos métodos de detecção de anticorpos, os quais têm progredido ao longo dos anos.<sup>27</sup>

Como não existe correlação estreita entre o título de anticorpos antirreceptores de acetilcolina e a gravidade da miastenia, muitos estudos têm investigado se outros autoanticorpos também podem estar envolvidos. Mesmo que a miastenia grave seja protótipo de doença autoimune órgão-específica, encontra-se acompanhada de vários autoanticorpos, o que mostra o grau de heterogeneidade dessa doença. O fato de muitos desses autoanticorpos também estarem expressos em pacientes com outras doenças autoimunes ou em indivíduos saudáveis levanta a questão sobre por que razão tantos autoanticorpos diferentes estão presentes no corpo humano. Também se questiona se eles desempenham algum papel patogênico na miastenia grave ou são apenas espectadores.<sup>25</sup>

Anticorpos antirreceptores de acetilcolina e antiqinase são, até agora, os mais reconhecidos como patogênicos. Sem a detecção de um ou de outro desses anticorpos, pode ser difícil fazer diagnóstico clínico seguro de miastenia grave adquirida autoimune. Os demais anticorpos têm sido estudados com interesse, mas seu uso geral na prática clínica ainda é incerto.<sup>27</sup> Características dos anticorpos antiproteína 4 relacionada com o receptor da lipoproteína de baixa densidade e anticortactina sugerem o envolvimento desses

anticorpos na patogênese da miastenia grave duplamente seronegativa.<sup>28-31</sup> Pacientes com essa forma de miastenia - particularmente aqueles com o início da doença quando criança ou quando idoso, em que a miastenia é mais difícil de se distinguir clinicamente de outras condições -, e pacientes com a doença em fase muito grave, que necessitam de diagnóstico e tratamento rápido e seguro, é mais provável que se beneficiem dos novos métodos de detecção de anticorpos se eles puderem ser realizados de forma mais ampla.<sup>27</sup>

A detecção de anticorpos também é potencialmente relevante no acompanhamento dos enfermos e pode ajudar no sentido de favorecer uma melhor compreensão dos mecanismos de ação dos novos tratamentos da miastenia grave e, ainda, no futuro, pode contribuir para as decisões de conduta e tratamento.<sup>27</sup>

Finalmente, é importante lembrar que o conhecimento do repertório de autoanticorpos de pacientes com miastenia grave, evidenciado até agora, foi limitado em estudos realizados previamente. A sensibilidade de diversas técnicas utilizadas para identificar os autoanticorpos foi diferente e podem ocorrer variações nos resultados publicados. Muitas técnicas permaneceram limitadas pelo pequeno número de proteínas purificadas disponíveis como fontes de autoantígenos. No futuro, seria altamente desejável que os estudos incluam maior número de pacientes com miastenia grave e os dividam com base no subtipo clínico da doença para obter informações mais significantes e específicas. Além disso, o desenvolvimento de novos métodos para efetuar, em grande escala e alto rendimento, a análise de autoanticorpos aumentará o conhecimento sobre o conjunto de autoanticorpos na miastenia grave. Outras investigações também devem considerar a que subclasse de imunoglobulina os anticorpos pertencem e se eles estão associados com outros autoanticorpos ou com outras doenças autoimunes. Por fim, seria útil para o estudo determinar quando os autoanticorpos aparecem no curso da doença e se ficam reduzidos após tratamento imunossupressor.

## REFERÊNCIAS

1. Howard JF Jr, ed. Myasthenia gravis: a manual for the health care provider. Saint Paul: Myasthenia Gravis Foundation of America; 2008. 142 p.
2. Dias-Tosta E. Miastenia grave adquirida e síndromes miastênicas autoimunes. In: Takayanagui OM, Brasil Neto JP, eds. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
3. Verschuuren JJ, Palace J, Gilhus NE. Clinical aspects of myasthenia explained. *Autoimmunity*. 2010;43(5-6):344-52.
4. Haven TR, Astill ME, Pasi BM, Carper JB, Wu LL, Tebo AE, et al. An algorithm for acetylcholine receptor antibody testing in patients with suspected myasthenia gravis. *Clin Chem*. 2010;56(6):1028-9.
5. Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science*. 1975;190(4212):397-9.
6. Newsom-Davis J, Pinching AJ, Vincent A, Wilson SG. Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange. *Neurology*. 1978;28(3):266-72.
7. Pinching AJ, Peters DK. Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet*. 1976;2(8000):1373-6.
8. Engel AG, Lambert EH, Howard FM. Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. *Mayo Clin Proc*. 1977;52(5):267-80.
9. Sahashi K, Engel AG, Lambert EH, Howard FM Jr. Ultrastructural localization of the terminal and lytic ninth complement component (C9) at the motor end-plate in myasthenia gravis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1980;39(2):160-72.
10. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. 2001;7(3):365-8.
11. Jha S, Xu K, Maruta T, Oshima M, Mosier DR, Atassi MZ, et al. Myasthenia gravis induced in mice by immunization with the recombinant extracellular domain of rat muscle-specific kinase (MuSK). *J Neuroimmunol*. 2006;175(1-2):107-17.
12. Shigemoto K, Kubo S, Jie C, Hato N, Abe Y, Ueda N, et al. Myasthenia gravis experimentally induced with muscle-specific kinase. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:93-8.
13. Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, Hato N, Yamada H, Jie C, et al. Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase. *J Clin Invest*. 2006;116(4):1016-24.
14. ter Beek WP, Martinez-Martinez P, Losen M, de Baets MH, Wintzen AR, Verschuuren JJ, et al. The effect of plasma from muscle-specific tyrosine kinase myasthenia patients on regenerating endplates. *Am J Pathol*. 2009;175(4):1536-44.
15. Zhu D, Yang Z, Luo Z, Luo S, Xiong WC, Mei L. Muscle-specific receptor tyrosine kinase endocytosis in acetylcholine receptor clustering in response to agrin. *J Neurosci*. 2008;28(7):1688-96.
16. Liyanage Y, Hoch W, Beeson D, Vincent A. The agrin/muscle-specific kinase pathway: new targets for autoimmune and genetic disorders at the neuromuscular junction. *Muscle Nerve*. 2002;25(1):4-16.
17. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2004;55(4):580-4.
18. Ohta K, Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, Abe Y, Ueda N, et al. MuSK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs AChR Ab-seronegative MG. *Neurology*. 2004;62(11):2132-3.
19. Bartocconi E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Ciaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology*. 2006;67(3):505-7.
20. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain*. 2003;126(Pt 10):2304-11.
21. Niks EH, van Leeuwen Y, Leite MI, Dekker FW, Wintzen AR, Wirtz PW, et al. Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specific IgG4 instead of IgG1. *J Neuroimmunol*. 2008;195(1-2):151-6.
22. Evoli A, Batocchi AP, Lo Monaco M, Servidei S, Padua L, Majolini L, et al. Clinical heterogeneity of seronegative myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 1996;6(3):155-61.
23. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, Guerriero M, Punzi C, Marsili F, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology*. 2005;64(3):536-8.
24. Leite MI, Strobel P, Jones M, Micklem K, Moritz R, Gold R, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol*. 2005;57(3):444-8.
25. Vrolix K, Fraussen J, Molenaar PC, Losen M, Somers V, Stinissen P, et al. The auto-antigen repertoire in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010;43(5-6):380-400.
26. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain*. 2008;131(Pt 7):1940-52.
27. Leite MI, Waters P, Vincent A. Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010;43(5-6):371-9.
28. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2011;69(2):418-22.
29. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol*. 2012;259(3):427-35.
30. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmear B, Lewis RA, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 2012;69(4):445-51.
31. Cortés-Vicente E, Gallardo E, Martínez MA, Diaz-Manera J, Querol L, Rojas-García R, et al. Clinical Characteristics of Patients with Double-Seronegative Myasthenia Gravis and Antibodies to Cortactin. *JAMA Neurol*. 2016;73(9):1099-104.
32. Jambou F, Zhang W, Menestrier M, Klingel-Schmitt I, Michel O, Caillat-Zucman S, et al. Circulating regulatory anti-T cell receptor antibodies in patients with myasthenia gravis. *J Clin Invest*. 2003;112(2):265-74.
33. Marx A, Willcox N, Leite MI, Chuang WY, Schalke B, Nix W, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010;43(5-6):413-27.
34. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol*. 2000;247(5):369-75.
35. Romi F, Bø L, Skeie GO, Myking A, Aarli JA, Gilhus NE. Titin and ryanodine receptor epitopes are expressed in cortical thymoma along with costimulatory molecules. *J Neuroimmunol*. 2002;128(1-2):82-9.
36. Skeie GO, Freiburg A, Kolmerer B, Labeit S, Aarli JA, Appiah-Boadu S, et al. Titin transcripts in thymomas. *J Autoimmun*. 1997;10(6):551-7.
37. Maruta T, Yoshikawa H, Fukasawa S, Umeshita S, Inaoka Y, Edahiro S, et al. Autoantibody to dihydropyridine receptor in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2009;208(1-2):125-9.
38. Takamori M. Autoantibodies against TRPC3 and ryanodine receptor in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2008;200(1-2):142-4.

39. Lin H. [ELISA for detection of anti-filamin antibody in sera from patient with myasthenia gravis]. *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi*. 1992;25(5):281-3, 316-7. Chinese.
40. Mohan S, Barohn RJ, Jackson CE, Krolick KA. Evaluation of myosin-reactive antibodies from a panel of myasthenia gravis patients. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994;70(3):266-73.
41. Ohta M, Ohta K, Itoh N, Kurobe M, Hayashi K, Nishitani H. Anti-skeletal muscle antibodies in the sera from myasthenic patients with thymoma: identification of anti-myosin, actomyosin, actin, and alpha-actinin antibodies by a solid-phase radioimmunoassay and a western blotting analysis. *Clin Chim Acta*. 1990;187(3):255-64.
42. Takaya M, Kawahara S, Namba T, Grob D. Antibodies against myofibrillar proteins in myasthenia gravis patients. *Tokai J Exp Clin Med*. 1992;17(1):35-9.
43. Yamamoto T, Sato T, Sugita H. Antifilamin, antivinculin, and antitropomyosin antibodies in myasthenia gravis. *Neurology*. 1987;37(8):1329-33.
44. Gautam M, Noakes PG, Mudd J, Nichol M, Chu GC, Sanes JR, et al. Failure of postsynaptic specialization to develop at neuromuscular junctions of rapsyn-deficient mice. *Nature*. 1995;377(6546):232-6.
45. Agius MA, Zhu S, Kirvan CA, Schafer AL, Lin MY, Fairclough RH, et al. Rapsyn antibodies in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;841:516-21.
46. Agius MA, Zhu S, Aarli JA. Antirapsyn antibodies occur commonly in patients with lupus. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;841:525-6.
47. Geen J, Howells RC, Ludgate M, Hullin DA, Hogg SI. The prevalence of anti-acetylcholinesterase antibodies in autoimmune disease. *Autoimmunity*. 2004;37(8):579-85.
48. Lu CZ, Link H, Mo XA, Xiao BG, Zhang YL, Qin Z. Anti-presynaptic membrane receptor antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 1991;102(1):39-45.
49. Xiao BG, Lu CZ, Högberg B, Link H. Immunological specificity and cross-reactivity of anti-acetylcholine receptor and anti-presynaptic membrane receptor antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 1991;105(1):118-23.
50. Romi F, Suzuki S, Suzuki N, Petzold A, Plant GT, Gilhus NE. Anti-voltage-gated potassium channel Kv1.4 antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol*. 2012;259(7):1312-6.
51. Toth C, McDonald D, Oger J, Brownell K. Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis are associated with greater risk of diabetes and thyroid disease. *Acta Neurol Scand*. 2006;114(2):124-32.
52. Cojocaru IM, Cojocaru M, Muşuroi C. Study of anti-striational and anti-thyroid antibodies in patients with myasthenia gravis. *Rom J Intern Med*. 2000-2001;38-39:111-20.
53. Oosterhuis HJ, Feltkamp TE, van Rossum AL, van den Berg-Loonen PM, Nijenhuis LE. HL-A antigens, autoantibody production, and associated diseases in thymoma patients, with and without myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1976;274:468-74.
54. Shoenfeld Y, Ben-Yehuda O, Messinger Y, Bentwitch Z, Rauch J, Isenberg DI, et al. Autoimmune diseases other than lupus share common anti-DNA idiotypes. *Immunol Lett*. 1988;17(3):285-91.
55. White RG, Marshall AH. The autoimmune response in myasthenia gravis. *Lancet*. 1962;2(7247):120-3.
56. Sthoeger Z, Neiman A, Elbirt D, Zinger H, Magen E, Burstein R, et al. High prevalence of systemic lupus erythematosus in 78 myasthenia gravis patients: a clinical and serologic study. *Am J Med Sci*. 2006;331(1):4-9.
57. Colaço CB, Scadding GK, Lockhart S. Anti-cardiolipin antibodies in neurological disorders: cross-reaction with anti-single stranded DNA activity. *Clin Exp Immunol*. 1987;68(2):313-9.
58. Warlow R, Garlepp M, Dawkins R. Extractable nuclear antigen autoantibodies and their association with other autoantibodies and thymoma in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 1985;8(2-3):185-97.
59. Watanabe H, Hokusui S, Yanagi T, Yoshida A, Yasuda T. [A case of antiphospholipid syndrome associated with myasthenia gravis]. *Rinsho Shinkeigaku*. 1997;37(7):641-4. Japanese.
60. Sanmarco M, Bernard D. Studies of IgG-class anticardiolipin antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 1994;18(1):57-63.
61. Spillane J, Christofi G, Sidle KC, Kullmann DM, Howard RS. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica: a causal link. *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2(3):233-7.
62. McKeon A, Lennon VA, Jacob A, Matiello M, Lucchinetti CF, Kale N, et al. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve*. 2009;39(1):87-90.
63. Vaknin-Dembinsky A, Abramsky O, Petrou P, Ben-Hur T, Gotkine M, Brill L, et al. Myasthenia gravis-associated neuromyelitis optica-like disease: an immunological link between the central nervous system and muscle? *Arch Neurol*. 2011;68(12):1557-61.
64. Chan KH, Kwan JS, Ho PW, Ho SL, Chui WH, Chu AC, et al. Aquaporin-4 water channel expression by thymoma of patients with and without myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2010;227(1-2):178-84.
65. Gerli R, Paganelli R, Cossarizza A, Muscat C, Piccolo G, Barbieri D, et al. Long-term immunologic effects of thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt 1):865-72.
66. Thorlacius S, Aarli JA, Riise T, Matre R, Johnsen HJ. Associated disorders in myasthenia gravis: autoimmune diseases and their relation to thymectomy. *Acta Neurol Scand*. 1989;80(4):290-5.
67. Song F, Guan Z, Gienapp IE, Shawler T, Benson J, Whitacre CC. The thymus plays a role in oral tolerance in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2006;177(3):1500-9.
68. Antoine JC, Camdessanché JP, Absi L, Lassablière F, Féasson L. Devic disease and thymoma with anti-central nervous system and antithymus antibodies. *Neurology*. 2004;62(6):978-80.
69. Pittock SJ, Lennon VA. Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Arch Neurol*. 2008;65(5):629-32.
70. Takamori M, Motomura M, Fukudome T, Yoshikawa H. Autoantibodies against M1 muscarinic acetylcholine receptor in myasthenic disorders. *Eur J Neurol*. 2007;14(11):1230-5.
71. Balestra B, Moretti M, Longhi R, Mantegazza R, Clementi F, Gotti C. Antibodies against neuronal nicotinic receptor subtypes in neurological disorders. *J Neuroimmunol*. 2000;102(1):89-97.
72. Gotti C, Moretti M, Mantegazza R, Fornasari D, Tsouloufis T, Clementi F. Anti-neuronal nicotinic receptor antibodies in MG patients with thymoma. *J Neuroimmunol*. 2001;113(1):142-5.
73. Lindstrom J. The Structures of Neuronal Nicotinic Receptors. In: Clementi F, Fornasari D, Gotti C, eds. *Neuronal Nicotinic Receptors*. Berlin: Springer-Verlag; 2000. p. 101-62.
74. Mihovilovic M, Roses AD. Expression of alpha-3, alpha-5, and beta-4 neuronal acetylcholine receptor subunit transcripts in normal and myasthenia gravis thymus. Identification of thymocytes expressing the alpha-3 transcripts. *J Immunol*. 1993;151(11):6517-24.
75. Eng H, Magnusson Y, Matell G, Lefvert AK, Saponja R, Hoebeke J. Beta 2-adrenergic receptor antibodies in myasthenia gravis. *J Autoimmun*. 1992;5(2):213-27.
76. Xu BY, Pirskanen R, Lefvert AK. Antibodies against beta1 and beta2 adrenergic receptors in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 1998;91(1-2):82-8.
77. Yi Q, He W, Matell G, Pirskanen R, Magnusson Y, Eng H, et al. T and B lymphocytes reacting with the extracellular loop of the beta 2-adrenergic receptor (beta 2AR) are present in the peripheral blood of patients with myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol*. 1996;103(1):133-40.
78. Magnusson Y, Marullo S, Hoyer S, Waagstein F, Andersson B, Vahlne A, et al. Mapping of a functional autoimmune epitope on the beta 1-adrenergic receptor in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 1990;86(5):1658-63.

## Luciano Talma Ferreira • Miastenia e Autoanticorpos

79. Meager A, Vincent A, Newsom-Davis J, Willcox N. Spontaneous neutralising antibodies to interferon--alpha and interleukin-12 in thymoma-associated autoimmune disease. *Lancet*. 1997;350(9091):1596-7.
80. Shiono H, Wong YL, Matthews I, Liu JL, Zhang W, Sims G, et al. Spontaneous production of anti-IFN-alpha and anti-IL-12 autoantibodies by thymoma cells from myasthenia gravis patients suggests autoimmunization in the tumor. *Int Immunol*. 2003;15(8):903-13.
81. Astarloa R, Martinez Castrillo JC. Humoral response to the human heat shock 60 kDa protein in myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 1996;135(2):182-3.
82. Munakata S, Chen M, Aosai F, Kawaguchi N, Nemoto Y, Norose K, et al. The clinical significance of anti-heat shock cognate protein 71 antibody in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci*. 2008;15(2):158-65.
83. Minota S, Cameron B, Welch WJ, Winfield JB. Autoantibodies to the constitutive 73-kD member of the hsp70 family of heat shock proteins in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*. 1988;168(4):1475-80.
84. Gao YL, Raine CS, Brosnan CF. Humoral response to hsp 65 in multiple sclerosis and other neurologic conditions. *Neurology*. 1994;44(5):941-6.
85. Hayem G, De Bandt M, Palazzo E, Roux S, Combe B, Eliaou JF, et al. Anti-heat shock protein 70 kDa and 90 kDa antibodies in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(5):291-6.