

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de debilidad muscular y fatigabilidad, con una amplia variabilidad fenotípica que va desde los síntomas oculares aislados hasta una enfermedad generalizada grave con disfunción respiratoria que pone en peligro la vida. La MG es causada por autoanticuerpos que atacan a antígenos de la unión neuromuscular, siendo los más frecuentes el receptor de acetilcolina (AChR, 80-85%) y la tirosina quinasa específica del músculo (MuSK, 5-6%). Alrededor del 10-15% de los pacientes no tienen autoanticuerpos detectables (usando pruebas de anticuerpos disponibles de rutina), lo que da lugar a la denominada MG seronegativa (MGSN). El reconocimiento clínico de la MG y el diagnóstico precoz son cruciales para el uso de tratamientos apropiados, que son muy efectivos y pueden restaurar la transmisión neuromuscular, con una mejora clínica significativa en la mayoría de los pacientes. En general, el diagnóstico de la MG autoinmune se basa en signos y síntomas clínicos típicos y se apoya en pruebas electrofisiológicas, que demuestran la presencia de un trastorno de la transmisión de la unión neuromuscular, o en la presencia de autoanticuerpos séricos, que indican la patogénesis autoinmune. Varias pruebas de anticuerpos están disponibles actualmente, cada una caracterizada por una sensibilidad y especificidad diferentes, así como ventajas, limitaciones y disponibilidad específicas. Sin embargo, incluso con las técnicas de detección más avanzadas como los ensayos basados en células vivas (CBA), en un pequeño número de pacientes con MG no se llegan a identificar los anticuerpos. En estos casos, los estudios electrofisiológicos y, en menor medida, la respuesta a inhibidores de la colinesterasa (ChE-I) o en algunos casos un patrón muy típico de debilidad muscular clínica, son muy útiles para confirmar un trastorno de la transmisión neuromuscular. Sin embargo, establecer el diagnóstico de MG en pacientes sin anticuerpos detectables puede ser difícil, con un riesgo de diagnóstico erróneo al confundirlo con otras enfermedades que se incluyen dentro del diagnóstico diferencial, como los síndromes miasténicos congénitos o las miopatías mitocondriales. Además, la detección de anticuerpos también es muy relevante para el acceso a terapias innovadoras recientemente aprobadas para el tratamiento de la MG con anticuerpos contra AChR, como los inhibidores del complemento y los bloqueadores del receptor neonatal de Fc.

Los objetivos de la reunión de ENMC fueron revisar el conocimiento actual sobre las características clínicas y no clínicas de MGSN, incluyendo el pronóstico y la respuesta a los tratamientos, establecer criterios diagnósticos para MGSN y definir el manejo más adecuado. Los principales objetivos del taller fueron (1) proporcionar un algoritmo diagnóstico para MGSN, (2) resumir el conocimiento actual sobre la fisiopatología e historia natural de MGSN e identificar preguntas abiertas que deben abordarse en futuros estudios de investigación, y (3) definir las necesidades clínicas no cubiertas de los pacientes.

La reunión comenzó con una serie de charlas que abordaron los temas centrales del taller: principales preocupaciones en MGSN, características clínicas que diferencian la MG seronegativa de la MG positiva a anticuerpos, y una evaluación crítica sobre si las pautas actuales son suficientes para diagnosticar SNMG. Después, las charlas y la discusión se centraron en el diagnóstico diferencial de MGSN, CMS y MG pediátrica. El primer día del taller concluyó centrándose en la perspectiva del paciente, incluida la contribución de dos representantes de pacientes. Durante el segundo día, varios aspectos de MGSN fueron cubiertos y discutidos animadamente por los expertos, incluyendo técnicas de pruebas de anticuerpos, estudios electrodiagnósticos y otras herramientas de diagnóstico, datos demográficos y clínicos sobre MGSN, así como inmunoterapia convencional y tratamientos novedosos dirigidos.

Durante el último día, después de revisar la evidencia más reciente con expertos de Europa, Sudáfrica y Estados Unidos, el grupo de trabajo desarrolló un diagrama de flujo diagnóstico para MGSN con consejos claros sobre pruebas de anticuerpos y otras pruebas, y un enfoque en las pistas para el diagnóstico diferencial de MGSN.

La disponibilidad de un diagrama de flujo diagnóstico probablemente conducirá a un mejor diagnóstico de la MGSN y al reconocimiento de diagnósticos alternativos, como por ejemplo, los síndromes miasténicos congénitos o un trastorno neurológico funcional, lo que finalmente resultará en una mejor atención al paciente.

Los proyectos futuros identificados fueron recopilar más datos sobre la historia natural y los efectos del tratamiento en MGSN, crear un grupo de estudio europeo sobre MGSN y evaluar y comparar aún más el rendimiento de diferentes pruebas de anticuerpos para el diagnóstico serológico de MGSN

Se publicará un informe completo en la revistas *Neuromuscular Disorders*.