ARTÍCULO DE REVISIÓN

Revista Mexicana de Neurociencia
2008; 9(2): 150-153

Alteraciones inmunológicas en la esclerosis múltiple

Uribe Jaimes Paul David,* Núñez Orozco Lilia**

RESUMEN

A la esclerosis múltiple se le conoce como una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central inflamatoria y degenerativa, la cual se presenta primordialmente en las mujeres entre los 20 y 40 años. En la etiología de esta enfermedad se han implicado factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

Palabras clave: esclerosis múltiple, sistema nervioso central.

Immunological alterations in the multiple sclerosis

ABSTRACT

To the multiple sclerosis he is known as a disease desmielinizante of the nervous central system inflammatory and degenerative, who appears basically in the women between 20 and 40 years. In the etiology of this disease there have been involved genetic, immunological and environmental factors.

Key words: *Multiple sclerosis, nervous central system.*

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, en la que se ha demostrado una fisiopatogenia autoinmune contra la mielina producida por los oligodendrocitos, además de daño neuronal secundario.

Tiene predominio en pacientes del sexo femenino, con un pico de inicio entre los 20 y 40 años de edad, lo que la constituye una causa importante de discapacidad neurológica en personas económicamente productivas. El 90% de los pacientes presenta la primer manifestación inicial entre los 15 y 50 años de edad, con un promedio a los 30 años. Más del 90% de las personas afectadas son de rasa caucásica, y su prevalencia tiene una distribución geográfica con mayor frecuencia en los países de altas latitudes.[1] México se considera epidemiológicamente una región de prevalencia intermedia con una tasa de 11-20 por 100,000 habitantes.[2]

Se considera una enfermedad tanto inflamatoria como degenerativa. En la etiología se han implicado factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

Entre los factores genéticos se mencionan los estudios de asociación familiar, en donde los gemelos monocigóticos tienen 25% de riesgo, y los familiares en primer grado 3 a 5% de riesgo de presentar la enfermedad, en comparación con 0.2% de la población general. Asimismo, se ha encontrado relación con algunos alelos del HLA DR2 y otros.[3]

En relación con los factores ambientales, se han postulado diversos elementos como la exposición a la luz solar, metales pesados y componentes de la dieta. Sin embargo, el factor externo que se ha implicado con mayor importancia es el contacto a ciertos agentes infecciosos. Se ha documentado elevación de anticuerpos en el LCR contra herpes virus, Epstein Barr virus, VIH, *Chlamydia* spp, y otros agentes; aunque su asociación definitiva no está del todo clara.[4]

Ninguno de los elementos anteriores por sí mismo explica la génesis de la enfermedad. Está claro que la esclerosis múltiple es una enfermedad mediada inmunológicamente, ya que existe respuesta a la terapia inmunosupresora o inmunomoduladora, y existen claros signos de inflamación en el LCR.

Entre los datos que apoyan este mecanismo inmunológico se encuentra en primer lugar la analogía de la esclerosis múltiple con otras enfermedades neurológicas autoinmunes. Existe evidencia de una reacción autoinmunitaria contra ciertos componentes de la mielina del sistema nervioso central, de manera similar a lo que sucede en la encefalomielitis postinfecciosa, enfermedad de curso monofásico en la que existe un antecedente claro de infección.[5] Asimismo, existe un modelo experimental de enfermedad desmielinizante autoinmune denominada encefalitis alérgica, en la que se induce una sensibilización de las células T hacia las proteínas de la mielina, lo que causa lesiones inflamatorias destructivas de la sustancia blanca. Se ha observado además que la transferencia de tales células T anormales de un animal enfermo a un animal sano pueden inducir en este último las mismas lesiones.[6]

A diferencia de estas enfermedades con fisiopatogenia similar, en la esclerosis múltiple no se ha identificado el factor inicial que desencadena la cascada inmunológica, ni tampoco está claro el motivo por el que tal respuesta anómala se perpetúa en el tiempo de manera crónica.

* CMN "20 de Noviembre", ISSTE, Ciudad de México.
** Jefe del Servicio de Neurología CMN "20 de Noviembre", ISSSTE.

ANORMALIDADES INMUNOLÓGICAS EN SANGRE PERIFÉRICA

La fisiopatogenia de las lesiones desmielinizantes está mediada por anticuerpos. No obstante, se ha visto que existen también trastornos primarios de la inmunidad celular. Se ha observado una disminución intermitente en la actividad de las células T supresoras en los pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente, especialmente durante el brote. Lo mismo sucede en aquéllos con la forma crónica progresiva, pero en una forma continua.[7] Asimismo, existe también una reducción en el número total de células T CD8, con aumento en la relación células T cooperadoras/supresoras, y en el número total de células NK.[8]

Alteración de citocinas

Existen también numerosas citocinas que se observan alteradas en la sangre de los pacientes con esclerosis múltiple. Existe aumento en la subunidad p40 de la IL-12, en la concentración de IL-2 soluble y en el número de receptores de IL-2 en las células T.[9] El factor de necrosis tumoral-alfa (TNA-alfa) se encuentra elevada de manera persistente durante la evolución,[10] mientras que otros mediadores han mostrado correlación con la actividad de la enfermedad: la integrina ICAM-1, implicada en el paso de los linfocitos a través de la barrera hematoencefálica, se incrementa durante los períodos de brote,[11] así como el factor de crecimiento transformante-beta (TGF-beta) aumenta durante los periodos de recuperación.[12]

Respuesta de células T específicas para autoantígenos

Se ha considerado a la proteína básica de mielina (PBM) y a la proteína proteolipídica de mielina (PLP) las moléculas blanco principales para la respuesta autoinmune en la esclerosis múltiple. Estos mismos antígenos tienen un papel importante en la génesis de la encefalomielitis alérgica experimental y la encefalomielitis postinfecciosa, mencionada anteriormente. La frecuencia de células reactivas a la PBM es por lo menos cuatro a seis veces mayor que en controles sanos.[13] Estimando la inmunidad contra otros antígenos menores, se han detectado en sangre y LCR células reactivas contra la glicoproteína asociada a mielina (MAG) y la glicoproteína de mielina del oligodendrocito (MOG).[14]

Autoanticuerpos

Se ha encontrado elevación de anticuerpos en suero formando complejos inmunes contra diferentes antígenos: proteínas de mielina, gangliósidos, glucolípidos y proteínas virales. Por la heterogeneidad de anticuerpos presentes en la sangre de los pacientes con esclerosis múltiple se ha sugerido que existen dos variantes inmunológicas humorales: una más frecuente con anticuerpos contra la proteína básica de mielina, y otra más rara con anticuerpos antiproteína proteolipídica de mielina que están presentes solamente en 3% de los casos.[15]

Espeficidad del epítope de células reactivas a la PBM

Existen al menos diez sitios de reconocimiento de las células T a la PBM, sugiriéndose tres epítopes mayores en los extremos carboxi-terminal (6-105; 152-170), amino-terminal (1-44) y el exón-2, que se expresan durante la formación de mielina.[16]

Restricción de las células T por el HLA

Se ha determinado que un solo péptido individual de la mielina puede ser presentado por múltiples productos del HLA-II El HLA-DR tiene un papel predominante en la citotoxicidad de las células T reactivas a la PBM. Los péptidos de la PBM tienen la capacidad de unirse a por lo menos una de las moléculas del HLA-DR. La mayoría de las células T están restringidas por el HLA-DR2a, mientras que las células restringidas por el HLA-DR2b son específicas para solamente tres péptidos de la PBM, y se encuentran únicamente en los pacientes con esclerosis múltiple.[17]

Gen del receptor de células T (TCR)

Las células T reactivas a la PBM expresan predominantemente diferentes genes de la porción variable de las cadenas alfa (Va3.1 y 8.2) y beta (Vb12, 17, 5.6 y 6.1) de la molécula de TCR.[18] La importancia del TCR se evidencia en estudios de gemelos monocigóticos donde sólo uno de ellos padece esclerosis múltiple, encontrando que en estos casos hay expresión de diferentes genes de la cadena alfa.[19]

Células T reactivas a la PLP

En algunos pacientes con esclerosis múltiple se ha encontrando aumento en el número total de células T específicas contra la PLP, con una mayor frecuencia de reactividad frente al péptido 40-60, lo que sugiere a este último como el principal epítope.[20]

ANORMALIDADES INMUNOLÓGICAS EN EL LCR

En el LCR existe aumento en las células T cooperadoras CD4, CD29, con una disminución correspondiente de las células T supresoras CD45.[21] Se detecta también mayor número de linfocitos activados y un aumento en la expresión de moléculas de adhesión como la VLA3-6, LFA-1 y LFA-3.[22]

En relación a las citocinas, los niveles de IL-2 y del receptor de IL-2 correlacionan con el grado de actividad y de daño a la barrera hematoencefálica en los pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente.[23] Se ha encontrado también que solamente los pacientes con elevación en los niveles de TNF-alfa exhiben signos de daño a la barrera hematoencefálica.[24]

Se observa también incremento en la cantidad de inmunoglobulinas sintetizadas intratecalmente del tipo IgG, que muestran un patrón característico de bandas oligoclonales en la electroforesis. Tal naturaleza oligoclonal sugiere que se derivan de un número limitado pero no único de clonas de células B en el sistema nervioso central. Es posible que estas bandas representen anticuerpos dirigidos contra un agente antigénico externo no identificado que dispare la respuesta inmunológica; o bien, que la esclerosis múltiple sea resultado de un defecto en la inmunorregulación que precipita un aumento en la producción de inmunoglobulinas.

Dado que las bandas oligoclonales se encuentran en más de 90% de los pacientes con esclerosis múltiple en algún momento de su evolución, sirven como marcadores de apoyo diagnóstico, pero no son específicas para ésta, ya que se encuentran en otros trastornos neurológicos como la panencefalitis esclerosante subaguda, la sífilis, la enfermedad de Lyme y las neuroinfecciones crónicas.

ANORMALIDADES INMUNOLÓGICAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El porcentaje de células T difiere entre el infiltrado perivascular y el parénquima. Se observa predominio de las células T CD8 sobre el número de células T CD4 tanto en las placas desmielinizantes activas como en la sustancia blanca normal. La mayoría de las células T CD8 tienen el inmunofenotipo CD29 presente y el CD45 ausente.[25] Los linfocitos activados muestran aumento en la expresión del receptor de IL-2.[26] Con respecto a otras alteraciones inmunológicas encontradas en las placas activas, se observa la presencia del TNF-alfa y de la molécula de adhesión ICAM-1 en los vasos, macrófagos y astrositos.[27]

En relación a la variabilidad del TCR, se ha observado que aproximadamente 5% de los linfocitos en sangre periférica expresan el fenotipo TCRγδ. Tales células tienen una especificidad reactiva contra las proteínas de choque térmico, un grupo heterogéneo de proteínas que son los antígenos principales de muchas bacterias. Se ha visto que estas células tienen al mismo tiempo la capacidad de lisar oligodendrocitos aún en ausencia de la expresión de moléculas del HLA. Al igual que la evidencia en sangre periférica y LCR, existe predominio de ciertas variantes de las cadenas alfa y beta del TCR en las células T que se encuentran en las placas activas.

Un factor adicional que parece tener relevancia en el daño final a la sustancia blanca es la alteración en el óxido nítrico, ya que los niveles de ARNm de la sintasa del óxido nítrico se encuentran elevados de manera global en los encéfalos de los pacientes con esclerosis múltiple.[29] Sin embargo, no se conoce su papel real en el mecanismo de daño. Se han propuesto como hipótesis cambios en la vasorregulación, neurotransmisión o citotoxicidad.

CONCLUSIONES

Existe gran evidencia sobre la disfunción inmunológica que ocasiona las lesiones inflamatorias desmielinizantes en la esclerosis múltiple; no obstante, no se ha podido identificar ninguno de estos factores como el elemento necesario para el inicio o el mantenimiento de la respuesta autoinmune. Las alteraciones conjuntas en sangre, LCR y tejido nervioso parecen indicar que se trata de una enfermedad con fisiopatogenia multifactorial (Tabla 1).

Tabla 1
Principales anormalidades inmunológicas en esclerosis múltiple

Sangre	*LCR*	*SNC*
↓ Células T supresoras	*↑ IL-2*	*↑ Células T CD8, CD29*
↑ IL-2	*↑ Células T cooperadoras CD4, CD29*	*↑ IL2*
↑ TNF-alfa	*↓ Células T supresoras CD45*	*↑ ICAM-1*
↑ ICAM-1	*↑ Moléculas adhesión*	*↑ TNF-alfa*
Anti-PLP	*↑ IgG*	*↑ Células T TCRγδ*
Anti-PBM		*↑ Sintetasa óxido nítrico*

REFERENCIAS

1. *Minden SL, Marder WD, Harrold LN, et al. Multiple sclerosis. A statistical portrait. National Multiple Sclerosis Society Report. Cambridge MA. 1991.*
2. *CoronaT. Multiple sclerosis in Mexico: hospital cases at the National Institute of Neurology and Neurosurgery, Mexico City. Neurologia 1996; 11(5): 170-3.*
3. *Dyment DA. Genetics of multiple sclerosis. Hum Mol Genet 1997; 6: 1693-8.*
4. *Siblye WA, Bamford CR, Clark C. Clinical viral infectons and multiple sclerosis. Lancet 1985; 1: 1313-15.*
5. *Hemachudha T. MBP as an encephalitogen in encephalomuelitis and polyneuritis following rabies vaccination. N Eng J Med 1987; 316: 369.*
6. *Zamvil SS, Steinman I. The T lymphocite in experimental allergic enchepalomyelitis. Ann Rev Immunol 1990; 49: 53-61.*
7. *Antel JP, Nicholas MK, Bania MB, et al. Comparison of T8 cell mediated supresor and cytotoxic function in MS. J Neuroimmunol 1986; 12: 215-24.*
8. *Gallo P, Piccino M, Pagni S, et al. Immune activation in MS: study of IL-2, sIL-2R and gamma-IFN levels in serum and cerebrospinal fluid. J Neurol Sci 1989; 92: 9-15.*
9. *Bansil S, Troiano R, Cook SD, et al. Serum soluble IL-2R levels in chronic progressive, stable and steroid treated MS. Acta Neurol Scand 1991; 84: 282-5.*
10. *Sharief M, Hentges R. Association between tumor necrosis factor – alpha and disease progression in patients with MS. N Engl J Med 1991; 325: 467-72.*
11. *Hartung HP, Michels M, Reiners K, et al. Soluble ICAM-1 serum levels in MS and viral encephalitis. Neurology 1993; 43: 2331-5.*
12. *Beck J, Rondot P, Jullien P, et al. TGF like activity produced during regression of exacerbations in MS. Acta Neurol Scand 1991; 84: 452-5.*
13. *Chou YK, Bourdette DN, Offner H, et al. Frequency of T cells specific for myelin basic protein and myelin proteolipid protein in blood and cerebrospinal fluid in MS. J Neuroimmunol 1992; 38: 105-14.*
14. *Sun JB, Link H, Olsson T, et al. T and B cell responses to myelin-oligodendrocyte protein in MS. J Immunol 1991; 146: 1490-5.*
15. *Warren KG, Catz I, Johnson E, et al. Anti myelin basic protein and anti proteolipid protein specific forms of MS. Ann Neurol 1994; 35: 280-9.*
16. *Martin R, Jaraquemada D, Flerlage M, et al. Fine specificity and HLA restriction of myelin basic protein-specif cytotoxic T cell lines from MS patients and healthy individuals. J Immunol 1990; 145: 540-8.*
17. *Jaraquemada R, Martin R, Rosen R, et al. HLA-DR2 is the dominant restriction molecule for the cytotoxic T cell response to myelin basic protein in DR2Dw2 individuals. J Immunol 1990; 145: 2880-5.*
18. *Wucherpfennig KW, Ota K, Endo N, et al. Shared human T cell receptor Vb usage to immunodominant regions of myelin basic protein, Science 1990; 248: 1016-19.*
19. *Utz U, Biddison WE, McFarland HF, et al. Skewed T cell repertoire in genetically identical twins with MS. Nature 1993; 364: 243-7.*
20. *Pelfrey CM, Trotter JL, Tranquill F, et al. Identification of a novel T cell epitope of human proteolypid protein (residues 40-60) recognized by proliferative and cytolytic CD4 T cells from MS patients. J Neuroimmunol 1993; 46: 33-42.*
21. *Chofflon M, Weiner HL, Morimoto C, et al. Decrease of supressor inducer T cells in MS cerebrospinal fluid. Ann Neurol 1989; 25: 494-9.*
22. *Svenningson A, Hansson GK, Anderson O, et al. Adhesion molecule expression in crebrospinal fluid T lymphocites: mechanisms in MS, aseptic meningitis and normal controls. Ann Neurol 1993; 34: 155-61.*
23. *Sharief MK, Mentges R, Ciardi M, et al. In vivo relationship of IL-2 and soluble IL-2 receptor to blood brain barrier impairment in patients with active MS. J Neurol 1993; 240: 46-50.*
24. *Sharief MK, Thompson EJ. In vivo relationship of tumor necrosis factor alpha to blood barin barrier damage in patients with actuve MS. J Neuroimmunol 1992; 38: 27-34.*
25. *Traugott U, Reinherz EL, Raine CS. MS: distribution of T cells subsets within active chronic lesions. Science 1983; 219: 308-10.*
26. *Sobler RA, Hatler DA, Castro E, et al. The 2H4 (CD45R) antigen is selectively decreased in MS lesions. J Immunol 1988; 140: 2210-14.*
27. *Sobel RA, Mitchell ME, Fronderen G, et.al. Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in cellular immune reactions in the human central nervous system. Am J Pathol 1990; 136: 1309-16.*
28. *Freedman MS, Tuijs TG, Selin LK, et.al. Peripheral blood gamma-delta T cells lyse fredh human brain derived oligodendrocytes. Ann Neurol 1991; 30: 794-800.*
29. *Bö L, Dawson TM, Wesseling S, et al. Induction of nytric oxide synthase in demyelinating region of MS brains. Ann Neurol 1994; 36: 778-86.*

Correspondencia: Dr. Paul David Uribe Jaimes
Correo electrónico: pduj9626@hotmail.com